

Rivista Italiana **MEDICINA** di dell' **Adolescenza**

Indexed in
EMBASE/Compendex/Geobase/SCOPUS

Ottimizzazione della terapia con ormone della crescita nel bambino con deficit di GH

Giuseppe Saggese, Francesca Simi

A review of the medical diagnostic techniques for forensic age estimation (FAE) in minors (1st part)

Vincenzo De Sanctis, Ashraf T Soliman, Heba Elsedfy, Nada A Soliman, Islam Kassem,
Rania Elalaily, Paola Delbon, Salvatore Di Maio, Giuseppe Millimaggi

Le varianti normali, possibili pietre d'inciampo nel percorso clinico assistenziale dall'infanzia all'adolescenza (Parte seconda)

Salvatore Di Maio

CASO CLINICO

Una partita di calcetto (quasi) fatale...

Giuseppe Raiola, Federica Altomare, Maria Novella Pullano, Valentina Talarico,
Massimo Barreca, Domenico Salerno, Maria Concetta Galati

Realizza



il loro



potenziale





La RIMA e PubMed - "Nulla dies sine linea"

Nel 2013 Vi avevo annunciato che avremmo sottoposto alla Commissione di PubMed, Division National Library of Medicine - National Institutes of Health, la richiesta d'inserimento della Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescente (RIMA) nell'elenco delle pubblicazioni internazionali meritevoli di citazione bibliografica.

Abbiamo, pertanto, proceduto in questa direzione. Il percorso è stato piuttosto lungo e complesso. Sono stato sostenuto con grande impegno e determinazione dalla dr.ssa Bernadette Fiscina, Socio Onorario della SIMA, e dall'Editore Scripta Manent di Milano.

Il giorno 8 aprile del c.a. ci veniva comunicato che la nostra domanda non era stata favorevolmente accolta. Inizialmente non ci venivano comunicate le motivazioni in quanto la Commissione aveva la necessità di elaborare i giudizi che erano stati formulati per ciascuna domanda di ammissione.

Il 18 maggio il Coordinatore del **Bibliographic Services Division della National Library of Medicine - National Institutes of Health** ci ha inviato una cortese mail: "I will be pleased to send you the Journal Review Summary (via email attachment) as soon as it's completed. Due to the large volume of Summaries to be prepared/sent to publishers, it will be a few weeks before it is sent to you. The Summary form includes the rating score and reviewer's comments on the strengths and weaknesses of your journal. It represents the Committee's assessment of the title and their recommendations to the National Library of Medicine. These recommendations are based on the quality and usefulness of the journal's content as well as its overall contributions to the biomedical and life sciences literature", a cui ha fatto seguito una dettagliata analisi dei meriti scientifici, norme editoriali, rilevanza dei contenuti della rivista, analisi degli aspetti etici e dei conflitti d'interesse, qualità della parte grafica, delle tabelle e fotografie, pubblicità presente nella rivista.

Non siamo stati "bocciati ma rimandati". Sostanzialmente, non ci sono stati riportati importanti elementi che hanno condotto la Commissione a respingere la nostra richiesta (solo 1 domanda su 10 viene di solito accolta).

In tutti i casi, dovremo migliorare la parte generale delle norme editoriali, ampliare il numero dei contributi originali, migliorare la qualità di alcune immagini fotografiche (ad alta risoluzione), ed inserire più lavori in lingua inglese per avere una maggiore visibilità internazionale.

Non potremo rinnovare la richiesta prima di due anni. Pensiamo che possa essere un tempo adeguato per rimettersi al lavoro. La Commissione non valuta un singolo fascicolo ma tutti i numeri pubblicati negli ultimi due anni. Quindi, dovremo impegnarci quotidianamente e con determinazione, per cercare di far fronte a quanto ci è stato richiesto.

"Nulla dies sine linea" (Plinio, Nat. hist., XXXV, 36)

Mi sembrava doveroso darVi questa notizia nella prima pagina della rivista, usualmente dedicata all'Editoriale. Potremmo farcela se tutti noi lavoreremo per raggiungere questo importante obiettivo.

Prima di salutarVi vorrei ringraziare tutti coloro che negli ultimi 13 anni hanno concretamente collaborato con la RIMA. Un particolare ringraziamento alla dr.ssa Bernadette Fiscina ed a Scripta Manent: senza il loro aiuto, impegno, dedizione e professionalità non saremmo riusciti a sostenere il faticoso percorso che, a grandi linee, ho voluto presentarVi.

Vincenzo De Sanctis



RILASTIL[®]
LABORATORI MILANO

Sana, elastica, fantastica.

SICURI

Formule ad elevata tollerabilità testate su pelli sensibili e reattive • Senza parabeni • Senza derivati del grano
• Senza profumo • Clinicamente testate
• 5 Metal tested* • Ipoallergeniche**

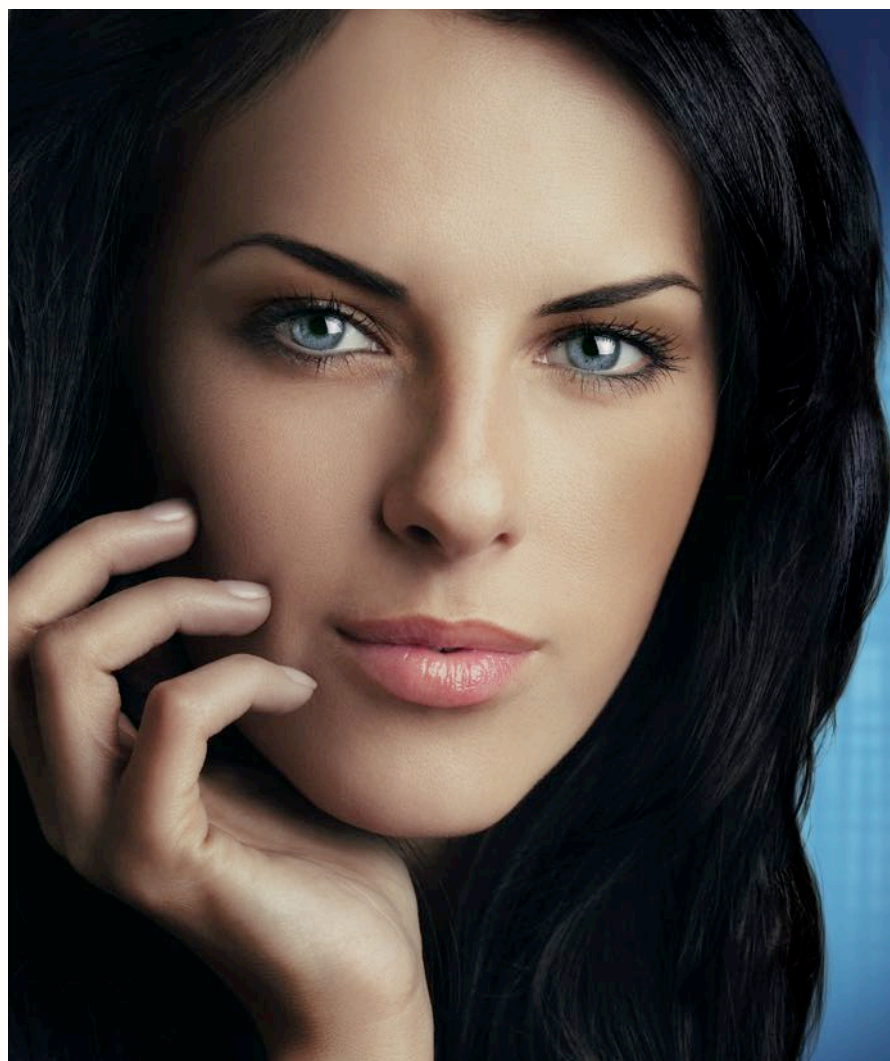
MANTIENE
ELASTICA
LA PELLE

COPRE GLI
INestetismi

CONTRASTA IL
FOTOINVECCHIAMENTO
(SPF 15)

ASSICURA
UN COLORITO
NATURALE

RIDUCE LE RUGHE
CON UN EFFETTO
LIFTING



RILASTIL COSMETIC CAMOUFLAGE LIFTREPAIR

COPRENTE E LIFTANTE, IL FONDOTINTA 2 VOLTE EFFICACE.

Quando la pelle del viso è segnata da rughe, macchie cutanee ed invecchiamento precoce il make up abituale non basta. **Liftrepair** è il nuovo fondotinta **Rilastil** ad azione anti-age liftante con una perfetta copertura degli inestetismi. Un colorito omogeneo e radioso per una pelle morbida ed elastica, sempre perfetta. **IN FARMACIA.**



* Testati per Nickel, Cromo, Palladio, Mercurio, Cobalto - ognuno inferiore a cinque parti per milione. Piccole quantità possono essere responsabili di sensibilizzazione cutanea.

** Prodotti formulati per ridurre al minimo il rischio di allergie.

Istituto Ganassini S.p.A. di Ricerche Biochimiche, via Boncompagni 63 - 20139 Milano - www.rilastil.com



Rivista Italiana di dell' MEDICINA Adolescenza

ORGANO UFFICIALE



SOCIETÀ ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA

DIRETTORE SCIENTIFICO

Vincenzo De Sanctis (Ferrara)

COMITATO DI REDAZIONE

Silvano Bertelloni (Pisa)
Giampaolo De Luca (Amantea, Cosenza)
Bernadette Fiscina (New York, USA)
Giuseppe Raiola (Catanzaro)
Tito Livio Schwarzenberg (Roma)

COMITATO EDITORIALE

Antonietta Cervo (Pagani, Salerno)
Salvatore Chiavetta (Palermo)
Michele De Simone (L'Aquila)
Teresa De Toni (Genova)
Piernicola Garofalo (Palermo)
Maria Rita Govoni (Ferrara)
Domenico Lombardi (Lucca)
Carlo Pintor (Cagliari)
Luigi Ranieri (Catanzaro)
Leopoldo Ruggiero (Lecce)
Giuseppe Saggese (Pisa)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Magdy Omar Abdou (Alexandria, Egypt)
Mujgan Alikasifoglu (Istanbul, Turkey)
Mike Angastiniotis (Nicosia, Cyprus)
German Castellano Barca (Torrelavega, Spain)
Elsaid Bedair (Doha, Qatar)
Monica Borile (El Bolsón, Argentina)
Roberto Curi Hallal (Rio de Janeiro, Brasil)
Yardena Danziger (Petah-Tiqva, Israel)
Oya Ercan (Istanbul, Turkey)
Helena Fonseca (Lisbon, Portugal)
Daniel Hardoff (Haifa, Israel)
Christos Kattamis (Athens, Greece)
Nogah Kerem (Haifa, Israel)
Karaman Pagava (Tbilisi, Georgia)
Praveen C. Sobti (Ludhiana - Punjab, India)
Ashraf Soliman (Doha, Qatar)
Joan-Carles Suris (Lausanne, Switzerland)

SEGRETARIA DI REDAZIONE

Luana Tisci (Ferrara)

STAFF EDITORIALE

Direttore Responsabile Pietro Cazzola
Direzione Generale Armando Mazzù
Direzione Marketing Antonio Di Maio
Consulenza Grafica Piero Merlini
Impaginazione Stefania Cacciaglia



Scripta Manent s.n.c. Via Bassini, 41 - 20133 Milano
Tel. 0270608091 - 0270608060 / Fax 0270606917
E-mail: scriman@tin.it

Registrazione Tribunale di Milano n. 404 del 23/06/2003

Stampa: Lalitotipo s.r.l.
Settimo Milanese (MI)

A.N.E.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA



Abbonamento annuale (3 numeri) Euro 30,00.
Pagamento: conto corrente postale n. 1010097192 intestato a:
Edizioni Scripta Manent s.n.c., via Bassini 41, 20133 Milano

È vietata la riproduzione totale o parziale, con qualsiasi mezzo, di articoli, illustrazioni e fotografie senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

L'Editore non risponde dell'opinione espressa dagli Autori degli articoli.

Ai sensi della legge 675/96 è possibile in qualsiasi momento opporsi all'invio della rivista comunicando per iscritto la propria decisione a: Edizioni Scripta Manent s.n.c. Via Bassini, 41 - 20133 Milano

Sommario**Editoriale** pag. 35

Vincenzo De Sanctis

Ottimizzazione della terapia con ormone della crescita nel bambino con deficit di GH pag. 39

Giuseppe Saggese, Francesca Simi

A review of the medical diagnostic techniques for forensic age estimation (FAE) in minors (1st part) pag. 47

Vincenzo De Sanctis, Ashraf T Soliman, Heba Elsedfy, Nada A Soliman, Islam Kassem, Rania Elalaily, Paola Delbon, Salvatore Di Maio 8, Giuseppe Millimaggi

Le varianti normali, possibili pietre d'inciampo nel percorso clinico assistenziale dall'infanzia all'adolescenza. Parte seconda pag. 57

Salvatore Di Maio

CASO CLINICO**Una partita di calcetto (quasi) fatale...** pag. 67

Giuseppe Raiola, Federica Altomare, Maria Novella Pullano, Valentina Talarico, Massimo Barreca, Domenico Salerno, Maria Concetta Galati

sabato 14 novembre 2015



III Corso Nazionale SIMA



sima
SOCIETÀ ITALIANA di MEDICINA dell'ADOLESCENZA

MILANO LA GARE HOTEL
MILANO-MGALLERY COLLECTION

DIRETTIVO SIMA

Presidente	Piernicola Garofalo
Past President	Silvano Bertelloni
Vice President	Giampaolo De Luca
Tesoriere	Salvatore Chiavetta
Segretario	Tiziano Dall'Osso
Consiglieri	Rossella Gaudino Simonetta Marucci Gabriella Pozzobon Barbara Predieri Graziamaria Ubertini Andrea Vania
Revisori dei conti	Salvatore Anastasi Mattia Maria Sturniolo Rita Tanas
Coordinatori	MACRO AREA NORD Fabrizio Muratori MACRO AREA CENTRO Serenella Castronuovo MACRO AREA SUD Sabino Pesce

RESPONSABILI SCIENTIFICI

- Gabriella Pozzobon
Unità Operativa di Pediatria
U.F. di Endocrinologia e
Diabetologia Pediatrica
Ospedale San Raffaele – Milano
- Piernicola Garofalo
U.O.C. Endocrinologia
A.O.R. Villa Sofia – Cervello Palermo

Segreteria Organizzativa e Provider

 **DueCi Promotion Srl**
Via Farini 28
40124 Bologna
Tel 051.4841310 - Fax 051.247165
avalli@duecipromotion.com
www.duecipromotion.com

Sede
LA GARE HOTEL
Via G.B. Pirelli 20
Milano



Ottimizzazione della terapia con ormone della crescita nel bambino con deficit di GH

Giuseppe Saggese, Francesca Simi

Dipartimento di Pediatria, Unità di Endocrinologia Pediatrica, Università degli Studi di Pisa, Pisa, Italy.

Riassunto

Il deficit di GH (Growth Hormone Deficiency, GHD) è il più frequente disturbo di natura endocrina nel bambino di bassa statura. Il trattamento con ormone della crescita dei pazienti GHD venne introdotto in Belgio nel 1969 con l'utilizzo del GH estrattivo (hGH, human Growth Hormone) e, successivamente nel 1985, è stato sostituito dall'ormone della crescita ricombinante (rhGH, recombinant human Growth Hormone). È ampiamente dimostrato che l'ormone della crescita permette di risolvere una situazione di grave bassa statura nel bambino con deficit di GH. Idealmente, infatti, con una diagnosi precoce, un dosaggio appropriato, e una sospensione non prematura della terapia, i bambini GHD dovrebbero raggiungere una statura adulta nel range della normalità per la popolazione generale, quindi superiore a -2 DS, e conforme al target genetico. Tuttavia, 30 anni dopo l'introduzione del rhGH, ancora una rilevante percentuale di soggetti mostra una risposta insoddisfacente alla terapia non raggiungendo i suddetti obiettivi; inoltre vi è un'ampia variabilità individuale nella risposta al trattamento, verosimilmente influenzata da fattori auxologici, ambientali e genetici. Da qui la necessità di un'ottimizzazione della terapia e, quindi, di un'analisi dei vari aspetti che intervengono nella gestione del trattamento sostitutivo con ormone della crescita. Tutto questo con l'obiettivo di ottenere un miglioramento della crescita e al contempo una maggiore sicurezza ed un contenimento dei costi.

Parole chiave: Deficit di GH, terapia con ormone della crescita, ottimizzazione della terapia.

Optimizing therapy with growth hormone in children with GH deficiency

Summary

Growth Hormone Deficiency (GHD) is the most common endocrine disorder in children with short stature. Growth hormone therapy in GHD was introduced in Belgium in 1969 with the use of extractive growth hormone (hGH, human Growth Hormone) and later in 1985, was replaced by recombinant growth hormone (rhGH). It is universally recognized that growth hormone can solve a severe short stature in children with GH deficiency. Ideally, in fact, with an early diagnosis, an appropriate dosage, and a not premature suspension of therapy, GHD children should reach a final height in the normal range for general population, that is higher than -2 DS, and conform to the target height. However, 30 years after the introduction of rhGH, yet a significant percentage of patients show an unsatisfactory response to treatment not reaching the above mentioned targets; also there is a wide individual variability in response to treatment, probably influenced by auxological, environmental and genetic factors. Hence the need for an optimization of the therapy and, therefore, for an analysis of the various aspects involved in the management of substitutive treatment with growth hormone in GH deficiency. All this with the aim of obtaining an improvement of final height growth and at the same time a greater safety and cost containment.

Key words: GH deficiency, growth hormone therapy, therapy optimization.

Il deficit di GH (*Growth Hormone Deficiency, GHD*) è il più frequente disturbo di natura endocrina nel bambino con bassa statura (1). Il trattamento con ormone della crescita dei pazienti GHD venne introdotto in Belgio nel 1969 con l'utilizzo del GH estrattivo (*hGH, human Growth Hormone*), sostituito successivamente, nel 1985, dall'ormone della crescita ricombinante (*rhGH, recombinant human Growth Hormone*). È ampiamente dimostrato che l'ormone della crescita permette di risolvere una situazione di

grave bassa statura nel bambino con deficit di GH e ulteriori miglioramenti nella prognosi staturale sono stati ottenuti con l'introduzione del GH ricombinante (2-8). Idealmente, infatti, con una diagnosi precoce, un dosaggio appropriato dell'ormone, e una sospensione non prematura della terapia, i bambini GHD dovrebbero raggiungere una statura finale nel range della normalità per la popolazione generale, cioè superiore a -2 DS, e conforme al target genetico. Tuttavia, 30 anni dopo l'introduzione

del rhGH, ancora una rilevante percentuale di soggetti mostra una risposta insoddisfacente alla terapia non raggiungendo i suddetti obiettivi; inoltre vi è un'ampia variabilità individuale nella risposta al trattamento, verosimilmente influenzata da fattori auxologici, ambientali e genetici (9). Da qui la necessità di un'ottimizzazione della terapia e, quindi, di un'analisi dei vari aspetti che intervengono nella gestione del trattamento sostitutivo con ormone della crescita. Tutto questo con l'obiettivo di ottenere un miglioramento della crescita staturale e, al contempo, una maggiore sicurezza ed un contenimento dei costi (10).

Aspetti da valutare nel percorso di ottimizzazione della terapia con GH

Il trattamento con GH è un processo complesso in cui intervengono diversi fattori che devono essere valutati prima, durante e dopo la terapia. Nell'ottica di un'ottimizzazione della terapia, gli aspetti da considerare nel percorso diagnostico-terapeutico sono i seguenti:

- scopi della terapia
- quando iniziare la terapia
- dosi e modi di somministrazione
- altre terapie
- monitoraggio della terapia (efficacia, aderenza, eventi avversi)
- quando sospendere la terapia
- outcome (statura, composizione corporea, effetti metabolici)
- fattori e modelli predittivi.

Scopi della terapia

Gli scopi della terapia sono (11):

- 1) indurre il recupero staturale o catch-up growth;
- 2) mantenere la crescita nell'ambito del canale target;
- 3) ottenere una statura finale nel range della normalità (>-2 DS) e del target genetico (Mid Parental Height ± 8 cm);
- 4) ottenere gli altri effetti del GH a livello metabolico (metabolismo osseo, composizione corporea, metabolismo glicolipidico, apparato cardio-vascolare);
- 5) minimizzare i rischi della terapia;
- 6) ottimizzare i costi.

Quando iniziare la terapia

Un aspetto importante riguarda la diagnosi di deficit di GH, che deve essere precoce e corretta. Su questo ultimo punto, è necessario osservare che non sempre è facile porre la corretta diagnosi e che il percorso diagnostico, soprattutto se non si tratta di un deficit severo, può essere complesso. Infatti, in circa l'80% dei casi il deficit di GH risulta essere di natura idiopatica, ed è in questo gruppo, piuttosto eterogeneo, che ritroviamo il deficit parziale di GH, sulla cui diagnosi possono esservi incertezze (12). Per quanto riguarda la precocità della diagnosi, prima

viene fatta la diagnosi, prima viene iniziata la terapia sostitutiva, ed è ampiamente acquisito che più precoce è stato l'inizio della terapia, migliore è il risultato in termini di statura finale. La miglior prognosi staturale legata all'inizio precoce del trattamento sembra dipendere dalla maggiore durata del trattamento, dalla maggiore dose totale di ormone della crescita a cui il soggetto è stato esposto e dal minore deficit staturale all'inizio del trattamento.

Un aspetto clinico utile per la diagnosi di deficit di GH è quello riguardante l'età ossea, che solitamente si presenta ritardata rispetto all'età cronologica. Un altro aspetto riguardante la correttezza della diagnosi è quello concernente i parametri di laboratorio, ed in particolare i risultati dei test di stimolo per la valutazione del GH, che presentano una scarsa accuratezza diagnostica. È ben dimostrato che i bambini con deficit di GH severo (picco GH $<4-5$ ng/ml) presentano una migliore risposta alla terapia sostitutiva con ormone della crescita rispetto a quelli con deficit parziale (picco GH $>4-5$ ng/ml) (9, 13). Esiste quindi una correlazione inversa tra la severità del deficit e la risposta alla terapia sostitutiva. Un altro elemento nella diagnosi del deficit di GH riguarda la valutazione dell'IGF1. Si tratta di un esame sicuramente utile, anche se è necessario tenere in considerazione che esiste una grande variabilità nei valori di IGF-1. Diversi fattori infatti, quali problemi tecnici, età, grado di maturazione sessuale, stato nutrizionale, assorbimento intestinale, funzionalità epatica, funzionalità tiroidea e determinanti genetici, possono influire sul valore dell'IGF-1 (12). Sicuramente il riscontro di valori di IGF-1 patologici inducono al sospetto di deficit di GH, richiedendone la conferma con l'esecuzione dei test di stimolo per valutare la secrezione dell'ormone della crescita, ma, allo stesso tempo, dobbiamo considerare che valori di IGF-1 nel range di normalità possono essere rilevati nel GHD (1). Per quanto riguarda i valori di IGF1BP-3, questi sono generalmente meno utili di quelli dell'IGF-1 per la diagnosi di GHD, tranne nei bambini piccoli, in particolare sotto i 3 anni, quando l'IGF-1 può essere poco attendibile (14). Un ultimo aspetto della diagnosi riguarda la verifica della presenza di eventuali altri deficit ormonali ipofisari che, se presenti, dovranno essere adeguatamente compensati (12).

Dosi e modi di somministrazione

Dopo aver formulato la diagnosi di deficit di GH e deciso di iniziare la terapia sostitutiva, altri aspetti devono essere considerati, primo di tutti le modalità di somministrazione e la dose di GH. La secrezione fisiologica dell'ormone della crescita ha un andamento pulsatile con picchi durante la fase non-REM del sonno, per cui, affinché la terapia sostitutiva mimii al meglio la secrezione fisiologica dell'ormone, la somministrazione del farmaco deve essere quotidiana, alla sera, attraverso la somministrazione sottocutanea per la sua più rapida efficacia rispetto alla via intramuscolare usata in passato. Per quanto riguarda la dose di GH, oggi l'ormone della crescita viene somministrato in base alle dimensioni corporee, che vengono calcolate o come superficie corporea (espressa in mq) o come peso corporeo (espresso in

kg). Secondo quest'ultima modalità, che è quella maggiormente utilizzata, la quantità totale di GH somministrata cresce molto di più nel tempo rispetto a quella calcolata per mq di superficie corporea; il riferimento alla superficie corporea è consigliato per il trattamento dei bambini obesi, evitando così la somministrazione di dosi elevate di GH. Attualmente, per quanto riguarda la terapia con ormone della crescita nel bambino con deficit di GH, l'EMA (*European Medicines Agency*) indica una posologia di 0,025-0,035 mg/kg/die. Per la somministrazione di GH esiste oggi un'ampia varietà di preparazioni disponibili in forma di soluzione acquosa o in polvere da solubilizzare; per la somministrazione vengono utilizzate apposite penne contenenti fiale multi-dose, o monodose, con l'utilizzo di aghi monouso, o senza ago (*needle free*), semplificando notevolmente la terapia. Per quanto riguarda l'aggiustamento delle dosi, sono previste due possibilità: la prima, quella convenzionale, e anche più comunemente utilizzata, consiste nell'utilizzare una dose fissa pro/kg, in modo da modificare ad ogni controllo clinico la dose/settimana secondo il peso corporeo, controllando che i valori di IGF-1 si mantengano entro +2 SDS. La seconda è quella che prevede di aggiustare la dose di GH, in modo da mantenere i valori di IGF-1 ad un determinato livello (0 SDS, +2 SDS), indipendentemente dagli altri parametri (15). L'ipotesi che è alla base di quest'ultima modalità è quella che modificando la dose di GH per ottenere determinati livelli di IGF1, permetterebbe di individualizzare le dosi, basandosi sui bisogni di GH e la sensibilità di ciascun paziente, partendo dal presupposto che i livelli di IGF-1 possano essere più rilevanti rispetto alla dose di GH nel determinare la risposta accrescitiva. In realtà l'esperienza clinica suggerisce che non vi è una corrispondenza lineare tra IGF-1 e crescita. Quindi l'IGF-1 riveste sicuramente un ruolo importante nel controllo della safety e nella valutazione dell'aderenza, ma, considerato isolatamente, non ha grande valore nella decisione di modulare la dose di GH. Chiaramente la scelta della dose, da parte del clinico, nell'ambito del range indicato, può variare in base alla risposta accrescitiva, alla sensibilità (*responsiveness*), all'età ossea, ai livelli di IGF-1 e allo stadio puberale del bambino.

Riguardo proprio questo ultimo aspetto, la pubertà rappresenta un momento particolare in cui può essere valutato l'incremento della dose pro/kg di GH. Numerosi studi hanno infatti dimostrato che la statura raggiunta alla pubertà in DS è sovrapponibile alla statura finale: quindi dopo la pubertà sono ridotte le possibilità di migliorare l'outcome staturale. Da ciò deriva, da una parte, come già osservato, la necessità di iniziare la terapia il più precocemente possibile, dall'altra la necessità di un eventuale intervento nei casi in cui la pubertà compaia quando la statura non è ancora adeguata. Una modalità che è stata proposta per ottimizzare la terapia alla pubertà è appunto quella dell'incremento delle dosi di GH, supportata dal rilievo che alla pubertà vi è un fisiologico incremento della secrezione di GH, che raddoppia arrivando alla massima secrezione in corrispondenza del picco puberale della velocità di crescita. I vari studi hanno mostrato

risultati discordanti in merito: in alcuni casi i risultati ottenuti sembrano indicare che il trattamento con più alte dosi di GH durante l'adolescenza aumenti significativamente la statura finale, con una differenza di circa 4,2 cm, senza incrementare il grado di maturazione ossea, assicurando al contempo un buon grado di tollerabilità e di sicurezza (16). In altri casi, invece, il raddoppio della dose di GH durante la pubertà a circa 40 ug/kg/die non ha dimostrato di migliorare ulteriormente la statura finale degli adolescenti GHD, ma solo con dosi di GH estremamente elevate (100 ug/kg/die) è stato possibile apprezzare un miglioramento nello spurt puberale con un incremento sulla statura di 0,7 DS. La seconda possibilità per ottimizzare la terapia con GH in età puberale è quella di posticipare l'insorgenza della pubertà attraverso l'utilizzo degli analoghi del GnRH, con lo scopo di rallentare l'avanzamento dell'età ossea. I risultati di diversi studi hanno dimostrato che in casi selezionati, con una ridotta previsione staturale all'inizio della pubertà, il rallentamento dello sviluppo puberale con la somministrazione degli analoghi del GnRH, può migliorare la statura finale di circa 1 DS rispetto al gruppo trattato con solo GH (17).

Altre terapie

Per quanto riguarda eventuali altre terapie associate al rhGH, oltre all'aspetto appena discusso circa l'associazione con gli analoghi del GnRH, un altro riguarda il deficit di GH multiplo. In presenza di un accertato deficit di GH è necessario indagare eventuali altri deficit ormonali ipofisari che, se presenti, dovranno essere adeguatamente compensati. Per esempio, il riscontro di un deficit di TSH, di ACTH o di gonadotropine, richiederà di associare all'ormone della crescita, la terapia sostitutiva necessaria.

Monitoraggio (efficacia, aderenza, eventi avversi)

I parametri principali da valutare nel monitoraggio della terapia sono l'efficacia, l'aderenza e gli eventi avversi.

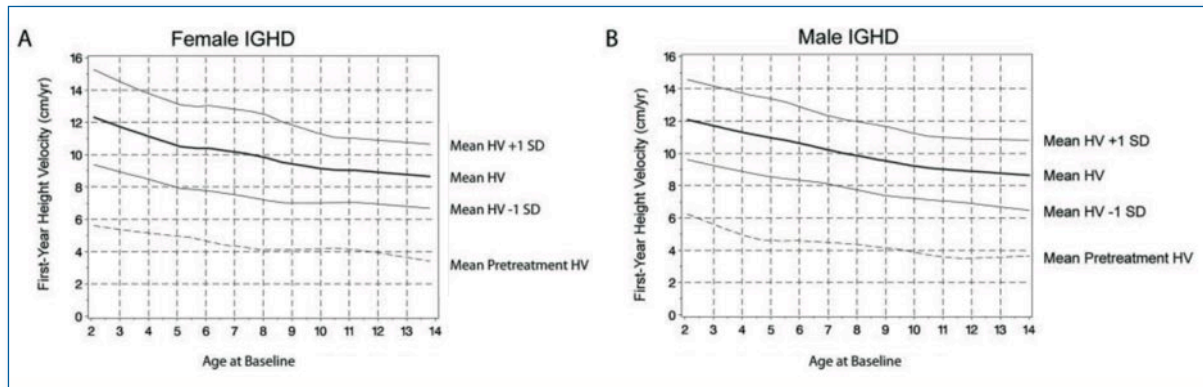
Efficacia

Nella Consensus sul deficit di GH nell'infanzia viene sottolineato che la determinazione della risposta di crescita al trattamento con ormone della crescita è il parametro più importante nel monitoraggio del bambino con deficit di GH (1).

Esistono diversi parametri che possono essere utilizzati per esprimere la risposta accrescitiva al GH, ma quello più comunemente utilizzato è la velocità di crescita (VC) espressa in cm/anno, il cui calcolo richiede due misurazioni della statura, all'inizio (t0) e alla fine del periodo di osservazione (t1) ($VC: [(t0 + t1) / 2]$). Un altro possibile modo di esprimere l'incremento staturale è la variazione in statura SDS ($Ht\ SDS\ t1 - Ht\ SDS\ t0$) tra l'inizio e la fine del primo anno di terapia. Un aspetto fondamentale nella valutazione dell'efficacia della terapia è quello dell'individuazione dei soggetti che presentano una scarsa risposta alla stessa ("*poor responders*"). L'entità della risposta alla terapia durante il primo anno di sommi-

Figura 1.

Risposta di crescita nel primo anno di terapia in bambini con deficit di GH idiopatico (18).



nistrazione del GH può essere infatti considerata una misura della sensibilità al trattamento e, secondo alcuni autori, presenterebbe una forte correlazione con la statura finale, anche se dobbiamo considerare che un'ottimale statura finale non dipende solo dalla fase iniziale del recupero staturale, ma anche da un'adeguata fase di mantenimento e di crescita puberale.

Come osservato, è stato proposto che la risposta nel primo anno di terapia, in termini di incremento di velocità di crescita o della statura in SDS, possa avere un significato predittivo degli effetti sulla statura finale. Per valutare se l'entità di tali parametri rifletta un'adeguata risposta di crescita sono stati perseguiti due approcci distinti: 1) la creazione di curve empiriche di crescita e 2) lo sviluppo di modelli di previsione della risposta di crescita.

In particolare per quanto riguarda il primo approccio sono stati costruiti dei riferimenti empirici, basandosi sull'analisi di ampie coorti di pazienti con diagnosi di deficit di GH trattati con ormone della crescita. Un primo lavoro è quello del gruppo americano di Bakker (18) dove sono riportate le curve per valutare la velocità di crescita alla fine del primo anno di terapia nel deficit di GH idiopatico sia per le femmine che per i maschi (Figura. 1). Utilizzando come parametro di valutazione dell'efficacia nel primo anno di terapia, la velocità di crescita, viene definito poor responder il bambino con una velocità di crescita inferiore a -1 DS, basandosi su queste curve.

Anche il gruppo europeo di Ranke, basandosi sui dati del KIGS, ha costruito delle curve di riferimento per la velocità di crescita nel 1° anno di terapia, introducendo un ulteriore elemento distintivo, cioè il grado di severità del deficit, cioè pazienti con deficit di GH severo o parziale. In questo lavoro gli autori sottolineano il fatto che le risposte sono inferiori rispetto a quelle riportate dagli americani, per l'utilizzo di dosi di GH maggiori da parte di quest'ultimi (9). Queste curve sono state in seguito validate dal gruppo di studio belga di De Schepper (12). Entrambi i gruppi di autori suggeriscono che una velocità di crescita o un incremento staturale inferiore al 25° percentile per l'età (equivalente ad una

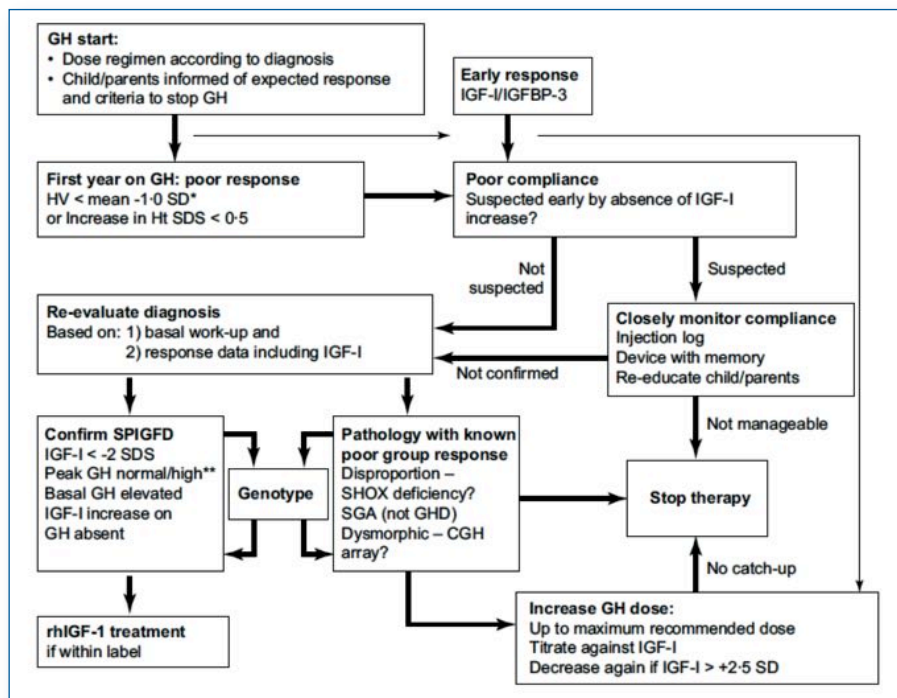


Figura 2. Algoritmo diagnostico per la gestione dei poor responders (19).

media approssimativa di $< -1,0$ SDS) dovrebbero essere considerati come una risposta insufficiente alla terapia. Se invece di queste curve, per valutare la risposta nel primo anno di terapia, vengono utilizzate le curve di velocità crescita di riferimento per la popolazione normale, la risposta è considerata buona, se la velocità di crescita del bambino GHD trattato è superiore a $+1$ DS (10). Il secondo parametro che può essere utilizzato nella valutazione della risposta alla fine del 1° anno di terapia è l'incremento staturale; in questo caso la risposta viene ritenuta insufficiente, se l'incremento staturale è inferiore a $0,4$ SDS nel primo anno di terapia. Nello studio di Ranke, dove viene fatta una distinzione tra deficit di GH severo e parziale, viene definita come una poor response se l'incremento staturale è inferiore a $0,4$ DS nel deficit severo e se inferiore a $0,3$ DS nel deficit parziale. In caso di riscontro di una scarsa risposta alla terapia, lo step successivo è quello della gestione dei poor responders e a questo proposito, appare piuttosto interessante l'algoritmo diagnostico proposto da Bang (Figura. 2) (19).

Gli step principali sulla gestione dei poor responders, sono i seguenti:

1. valutare la compliance e, in caso di scarsa aderenza, monitorare i livelli di IGF1 e rieducare il paziente e la famiglia,
2. escludere co-morbidità: ipotiroidismo, celiachia, denutrizione, disturbi psicosociali,
3. rivalutare e considerare altre diagnosi (bassa statura disarmonica, sindrome di Turner, SHOX, dimorfismi, SGA),
4. aggiustare la dose, fino al massimo raccomandato, mantenendo i livelli di IGF-1 entro le $+2-2,5$ SDS,
5. interrompere la terapia se non c'è il recupero staturale.

Aderenza

La corretta interpretazione dei risultati della terapia richiede che il paziente esegua in modo adeguato il trattamento prescritto. In presenza di una scarsa risposta, il primo aspetto da valutare è quello dell'aderenza alla terapia. Si definisce non aderenza quando l'aderenza al regime terapeutico prescritto è inferiore al 80-95% o quando l'inosservanza è sufficiente ad interferire sensibilmente con il raggiungimento dello scopo terapeutico. Per quanto riguarda la terapia con GH, dobbiamo osservare che la scarsa aderenza è piuttosto frequente, poichè si tratta di una terapia cronica che deve essere somministrata durante differenti stadi di sviluppo del bambino-adolescente. Inoltre, l'aderenza farmacologica in ambito pediatrico ha una peculiarità, in quanto coinvolge un terzo elemento, il genitore-tutore. Diversi studi sono stati condotti per valutare l'aderenza alla terapia con GH nei pazienti pediatrici ma, a causa dei diversi metodi e definizioni utilizzate, la prevalenza della non-aderenza è molto variabile (dal 5 all'82%). In linea generale, l'aderenza è migliore in età adulta, peggiore nell'adolescenza e con tassi intermedi nell'infanzia (20). Non vi è attualmente alcuna strategia applicata per monitorare la compliance al trattamento con GH; tuttavia, misurazioni ripetute dei livelli sierici di IGF-1 possono rappresentare l'ap-

proccio più obiettivo durante il follow-up. Quindi, anche se non è possibile stabilire i livelli attesi di IGF-1 in un individuo che assume GH, se tali livelli sono ripetutamente inferiori alla norma, la scarsa aderenza potrà essere sospettata e assunta come causa principale di una poor response. I fattori che influenzano l'aderenza alla terapia con GH nei bambini sono numerosi e possono includere problemi legati al farmaco (ad es. apparente inefficacia, effetti collaterali) e problemi cognitivi/emozionali (ad es. dimenticanza, preoccupazione, mancanza di comprensione della condizione patologica o delle istruzioni sulla terapia, mancanza di sintomi, paura degli aghi, scarsa tollerabilità ed inadeguato supporto familiare). Durante l'adolescenza possono includere lo stimolo di negazione, la pressione dei pari e la riluttanza a consultare un medico. Quanto osservato suggerisce la necessità di efficaci interventi per migliorare l'aderenza alla terapia con GH nei pazienti pediatrici. Sicuramente l'ausilio di apposite penne, alcune delle quali senza ago (needle free) o di device elettronici, alcuni dei quali con registrazione in memoria delle iniezioni, semplificano la terapia e allo stesso tempo ne permettono un miglior monitoraggio con l'effetto finale di aumentare il grado di compliance. Inoltre, è molto importante, per garantire l'aderenza al trattamento, istruire il paziente e la famiglia all'inizio su tutti gli aspetti del trattamento, oltre a illustrare una prospettiva realistica degli effetti a breve e lungo termine della terapia. Ottimizzare la compliance è quindi fondamentale in età pediatrica, poichè la non-aderenza alla terapia, non solo può determinare risultati non soddisfacenti in termini di statura finale, ma può portare anche all'esecuzione di ulteriori test diagnostici, a cambiamenti non necessari delle dosi di farmaco, con un aumento dei costi di assistenza sanitaria.

Eventi avversi

Per quanto riguarda il monitoraggio della terapia in termini di sicurezza, come osservato, la somministrazione di GH determina un aumento dei livelli plasmatici di IGF-1 e IGFBP-3 e tali parametri devono rimanere entro le $+2$ SDS nell'ottica di prevenire possibili effetti avversi a lungo termine. Dunque, ogni 3-6 mesi devono essere eseguiti, oltre ai controlli clinici per valutare la risposta alla terapia, anche i controlli biochimici, che vadano a valutare in particolar modo i livelli di IGF1 ed il metabolismo glico-lipidico (1). Gli eventi avversi alla terapia con GH che sono stati maggiormente descritti sono: artralgie/mialgie, rash, epifisiolisi femorale prossimale, peggioramento della scoliosi, malattia di Perthes, ipertensione endocranica benigna, cefalea e reazioni locali nella sede di iniezione. L'ormone della crescita ricombinante è ormai utilizzato da 30 anni, e mentre la sicurezza a breve termine del trattamento con ormone della crescita è ben documentata, e generalmente considerata soddisfacente, i dati sulla sicurezza a lungo termine sono ancora scarsi. Per tale motivo nel 2009 l'Unione Europea (UE) ha finanziato il progetto SAGhE ("Safety and appropriateness of growth hormone treatments in Europe"), condotto su 25 000 giovani adulti dell'UE che

durante l'infanzia erano stati sottoposti al trattamento con GH, con lo scopo di esplorare l'impatto del trattamento con GH in età pediatrica rispetto alla sicurezza a lungo termine. Le conclusioni del braccio francese dello studio hanno rivelato una maggiore mortalità nei casi trattati con dosi di GH oltre i 50 microgrammi/kg/die, con aumentata incidenza di malattie cardiovascolari, tumori ossei o emorragia cerebrale (21). Tuttavia, nel braccio SAGhE di Belgio, Paesi Bassi e Svezia non è stata rilevata alcuna associazione del genere (22). Lo studio SAGhE rappresenta sicuramente un importante tentativo di valutazione della sicurezza a lungo termine della terapia con GH e la sua principale peculiarità è quella di essere uno studio indipendente. Tuttavia, l'indagine è limitata da alcuni fattori, come la mancanza di un gruppo di controllo ideale di pazienti non trattati (forse una situazione inevitabile), il numero modesto di pazienti, le difficoltà insite nell'integrazione di dati e protocolli di diversi paesi, la disomogeneità dei follow-up, la gravità della malattia di base e la precedente esposizione a radioterapia (23). Nel dicembre 2010 il CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) dell'EMA ha revisionato tutti i dati sulla sicurezza dei farmaci contenenti GH, concludendo che il braccio francese del SAGhE presenta significative limitazioni metodologiche, che i risultati non possono essere considerati significativi, che il potenziale segnale di aumentato rischio di mortalità riscontrato nello studio francese non è stato confermato da altri dati e infine che il rapporto rischio-beneficio dei medicinali contenenti somatropina rimane positivo, quando somministrato seguendo le indicazioni dell'EMA, sia come patologie che come dosi.

Quando sospendere la terapia

Per quanto riguarda la sospensione della terapia nel GHD, non è del tutto chiaro quali siano i parametri migliori per definire tale momento. Comunemente, si presume che la statura quasi adulta (*Near Adult Height, NAH*) venga raggiunta quando la velocità di crescita rallenta sotto 1,5-2 cm/anno e/o il restante potenziale di crescita è nell'ordine dell'1-2% della statura adulta. Quest'ultima può essere assunta quando l'età ossea ha raggiunto 14 anni nelle ragazze e 16 anni nei ragazzi. Sicuramente la terapia con ormone della crescita nel bambino con deficit di GH deve essere sospesa al raggiungimento della statura finale. Ovviamente, se il deficit permane durante la fase di transizione e in età adulta, il trattamento dovrà essere continuato con specifiche modalità.

Tabella 1.

Statura finale di bambini GHD trattati con GH ricombinante.

rhGH	Reiter (2006) (2)	Maghnie (2006) (3)	Radetti (2006) (4)	Rachmiel (2007) (5)	Westphal (2008) (6)	Sas (2010) (7)	Darendeliler (2011) (8)
Statura finale (DS)	-1,3	-0,7	-0,65	-1,04	-0,87	-1,4	-1,4
Statura finale corretta per il Target genetico (DS)	-0,3	-0,2		-0,54	0,24	-0,3	0,0

Outcome (statura, effetti metabolici, composizione corporea)

Effetti sulla crescita

Per quanto riguarda l'outcome, il principale parametro indice dell'efficacia della terapia con ormone della crescita nel bambino con deficit di GH è la statura finale, che deve essere nel range di normalità per la popolazione generale, quindi superiore a -2 DS, e conforme al target genetico.

Nelle tabelle sottostanti (Tabella 1) sono riportati i dati dei più recenti lavori sulla statura finale di bambini GHD trattati con GH ricombinante, che mostrano come la statura finale sia nel range di normalità per la popolazione generale, sia molto vicina al target genetico.

Altri effetti del trattamento con ormone della crescita

Parlando di outcome, oltre all'azione del GH sull'accrescimento, dobbiamo prendere in considerazione anche le altre azioni che l'ormone della crescita svolge sul tessuto osseo, sul metabolismo, sull'apparato cardio-vascolare e sulla composizione corporea (Tabella 2).

Fattori e modelli predittivi

La risposta al trattamento con ormone della crescita nei pazienti GHD è eterogenea, poiché dipende dall'entità di numerose variabili. Numerosi studi hanno cercato di individuare i fattori predittivi che possono correlare con una miglior risposta al trattamento.

Come già anticipato, è stata evidenziata una correlazione positiva tra la risposta al trattamento con GH nel primo anno di terapia e l'outcome staturale a lungo termine. Nei bambini prepuberi GHD trattati con ormone della crescita, un incremento staturale nel primo anno di 0,5 DS sembra corrispondere ad un guadagno medio sulla statura finale di circa 1 DS. Tuttavia tale considerazione non è ritenuta assoluta.

Wit, infatti, in un recente lavoro afferma che esiste ancora dibattito sul concetto che un individuo con una risposta scarsa o buona nel primo anno di terapia abbia negli anni successivi una crescita analoga (11). Oltre alla velocità di crescita nel primo anno di terapia, la statura finale correla positivamente con il target genetico (MPH), la statura all'inizio della terapia, la statura

Tabella 2.

Azioni del GH sul tessuto osseo, sul metabolismo, sull'apparato cardio-vascolare e sulla composizione corporea.

Tessuto osseo Cartilagine di accrescimento Periostio	Stimolazione dei condroblasti a produrre cartilagine e degli osteoblasti a produrre osso Aumento dello spessore
Metabolismo Proteico Lipidico Rapido, transitorio (max 2 h) Ritardato, permanente Glucidico Transitorio Ritardato, permanente	Anabolismo proteico Liposintesi Lipolisi (↑HDL, ↓LDL) Ipglicemia Iperglicemia, iperinsulinemia
Apparato cardio-vascolare Cuore Vasi	Aumento del trofismo dei cardiomiociti Stimolo della funzionalità contrattile del ventricolo Azione anti-aterogena Riduzione del danno endoteliale Riduzione dell'infiammazione della parete dei vasi
Composizione corporea Massa grassa Massa magra	Diminuzione Aumento

all'inizio della pubertà, la durata della terapia, la dose di GH e l'età cronologica alla pubertà. Mentre correla negativamente con l'età cronologica all'inizio della terapia, l'età ossea all'inizio della terapia e il picco di GH al test di stimolo. Altri fattori riportati come predittivi sono: i livelli basali di IGF-1, l'aderenza alla terapia, l'adeguata terapia sostitutiva di deficit ormonali ipofisari multipli (19), mentre il valore predittivo dei livelli plasmatici di IGF-1 e IGFBP-3 durante il primo anno di trattamento in relazione alla statura non è chiaro.

Per quanto riguarda invece la lunghezza ed il peso alla nascita, anche se sembra esservi una correlazione positiva con la statura adulta, i risultati ottenuti sono ancora discordanti (24). Parlando di fattori predittivi, devono essere ricordati i modelli predittivi di crescita che più volte sono stati proposti in letteratura. Tali modelli, basandosi sulle caratteristiche del paziente e sulle modalità di trattamento, potrebbero fornire dati realistici circa il potenziale di crescita a breve e lungo termine ed essere di aiuto nella scelta della dose ottimale.

Essi sono stati costruiti su grandi database di pazienti e arriverebbero a spiegare il 30-70% della variabilità nella risposta al GH. Tuttavia il dubbio che ha sempre accompagnato questi modelli è quello della loro applicabilità nella pratica clinica quotidiana (10, 11).

Alcuni dei modelli predittivi proposti in letteratura contengono tra i parametri dei pazienti da inserire, anche specifici assetti genetici. È stato infatti dimostrato che fattori genetici possono contribuire alla variabilità individuale nella risposta al trattamento, come per esempio alcuni polimorfismi dei geni dell'asse GH-

IGF1 (GH1, GHR, JAK2, STAT5, IGF-1, IGFBP-3, ALS, IGF1R). In particolare un polimorfismo dell'esone 3 del recettore del GH (d3-GHR) è stato associato ad una maggiore velocità di crescita durante la terapia (circa 0,5 cm nel primo anno di trattamento), ma anche su questo punto vi sono ancora risultati discordanti e sono sicuramente necessari ulteriori approfondimenti.

Gli studi di farmacogenomica derivano dalla consapevolezza che la variabilità interindividuale nella risposta al GH all'interno di ciascun gruppo diagnostico, per esempio il deficit di GH, che si esprime in termini di sensibilità (o responsiveness) alla terapia, è espressione della costituzione genetica di ciascun bambino (25). Fondamentalmente lo scopo ultimo della farmacogenomica, oltre a quello di migliorare l'accuratezza della previsione di risposta alla terapia, è quello di ottenere un'individualizzazione delle dosi, considerando il concetto di response, intesa come cambiamento di un determinato parametro (statura, velocità di crescita, IGF-1) indotto dalla terapia, e solitamente dose-dipendente e quello di responsiveness che esprime il grado di risposta di un individuo ad una specifica dose di GH, e può essere influenzata da molti fattori, come la diagnosi, l'età, il target genetico e l'assetto genetico dell'individuo.

Gli studi di farmacogenomica prospettano che l'individualizzazione delle dosi di GH si possa basare proprio su questo ultimo concetto e con l'obiettivo di individuare pazienti con genotipi meno favorevoli, che potrebbero beneficiare di dosi più alte, e di pazienti con genotipi favorevoli, che potrebbero invece utilizzare dosi minori con conseguente minori effetti collaterali e costi, senza inficiare l'outcome staturale.

Bibliografia

1. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:3990-3.
2. Reiter EO, Price DA, Wilton P, et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:2047-54.
3. Maghnie M, Ambrosini L, Cappa M, et al. Adult Height in Patients with Permanent Growth Hormone Deficiency with and without Multiple Pituitary Hormone Deficiencies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:2900-5.
4. Radetti G, D'Addato G, Gatti D, et al. Influence of two different GH dosage regimens on final height, bone geometry and bone strength in GH-deficient children. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154:479-82.
5. Rachmiel M, Rota V, Atenafu E, et al. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with a fixed dose of recombinant growth hormone. *Horm Res.* 2007; 68:236-43.
6. Westphal O, Lindberg A, Swedish KIGS National Board. Final height in Swedish children with idiopathic growth hormone deficiency enrolled in KIGS treated optimally with growth hormone. *Acta Paediatr.* 2008; 97:1698-1706.
7. Sas TC, de Ridder MA, Wit JM, et al. Adult height in children with growth hormone deficiency: a randomized, controlled, growth hormone dose-response trial. *Horm Res Paediatr.* 2010; 74:172-81.
8. Darendeliler F, Lindberg A, Wilton P. Response to growth hormone treatment in isolated growth hormone deficiency versus multiple pituitary hormone deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2011; 76 suppl 1:42-6.
9. Ranke MB, Lindberg A, KIGS International Board. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:1229-37.
10. Ranke MB, Lindberg A, Mullis PE, et al. Towards Optimal Treatment with Growth Hormone in Short Children and Adolescents: Evidence and Theses. *Horm Res Paediatr.* 2013; 79:51-67.
11. Wit JM, Ranke MB, Albertsson-Wikland K, et al. Personalized approach to growth hormone treatment: clinical use of growth prediction models. *Horm Res Paediatr.* 2013; 79:257-70.
12. Straetemans S, Roelants M, Thomas M, et al. Reference curve for the first-year growth response to growth hormone treatment in prepubertal children with idiopathic growth hormone deficiency: validation of the KIGS first-year growth response curve using the Belgian Register for the Study of Growth and Puberty Problems. *Horm Res Paediatr.* 2014; 81:343-9.
13. Rappaport R. Growth hormone deficiency: optimizing therapy and new issues. *Indian J Pediatr.* 2012; 79:224-8.
14. Rogol SD, Hayden GF. Etiologies and Early Diagnosis of Short Stature and Growth Failure in Children and Adolescents. *J Pediatr.* 2014; 164(5 Suppl):S1-14.
15. Cohen P, Weng W, Rogol AD, et al. Dose-sparing and safety-enhancing effects of an IGF-I-based dosing regimen in short children treated with growth hormone in a 2-year randomized controlled trial: therapeutic and pharmacoeconomic considerations. *Clin Endocrinol.* 2014; 81:71-6.
16. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, et al. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. Genentech, Inc., Cooperative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:3653-60.
17. Saggese G, Cesaretti G, Andreani G, et al. Combined treatment with growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogues in children with isolated growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol. (Copenh)* 1992; 127:307-12.
18. Bakker B, Frane J, Anhalt H, et al. Height Velocity Targets from the National Cooperative Growth Study for First-Year Growth Hormone Responses in Short Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:352-7.
19. Bang P, Ahmed SF, Argente J, et al. Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature. *Clin Endocrinol.* 2012; 77:169-81.
20. Fisher BG, Acerini CL. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. *Horm Res Paediatr.* 2013; 79:189-96.
21. Carel JC, Ecosse E, Landier F, et al. Long-Term Mortality after Recombinant Growth Hormone Treatment for Isolated Growth Hormone Deficiency or Childhood Short Stature: Preliminary Report of the French SAGhE Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:416-25.
22. Savendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, et al. Long-Term Mortality and Causes of Death in Isolated GHD, ISS, and SGA Patients Treated with Recombinant Growth Hormone during Childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: Preliminary Report of 3 Countries Participating in the EU SAGhE Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 97:E213-E7.
23. Rosenfeld RG, Cohen P, Robison LL, et al. Long-Term Surveillance of Growth Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:68-72.
24. Di Cesare Merlone A, Bozzola E, Castelnovi C, et al. Adult height in patients treated for isolated growth hormone deficiency: role of birth weight. *Horm Res.* 2005; 63:102-6.
25. Stevens A, De Leonibus C, Whatmore A, et al. Pharmacogenomics related to growth disorders. *Horm Res Paediatr.* 2013; 80:477-90.

Corrispondenza:

Prof. Giuseppe Saggese

Dipartimento di Pediatria, Unità di Endocrinologia Pediatrica,

Università degli Studi di Pisa

Via Roma 67 - 56126 Pisa

Telefono 050-992797; 348-9995860

Fax: 050-993181

E-mail: giuseppe.saggese@med.unipi.it

Francesca Simi: simifrancesca@gmail.com

A review of the medical diagnostic techniques for forensic age estimation (FAE) in minors (Ist part)

Vincenzo De Sanctis¹, Ashraf T Soliman², Heba Elsedfy³, Nada A Soliman⁴, Islam Kassem⁵, Rania Elalaily⁶, Paola Delbon⁷, Salvatore Di Maio⁸, Giuseppe Millimaggi⁹

¹Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy; ²Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Alexandria University Children's Hospital, Alexandria, Egypt; ³Department of Pediatrics, Ain Shams University, Cairo, Egypt; ⁴Ministry of Health, Alexandria, Egypt; ⁵Specialist Dental Surgeon, Primary Health Care, Supreme Council of Health, Doha, Qatar; ⁶Department of Primary Health Care, Abu Nakhla Hospital, Doha, Qatar; ⁷Department of Surgery, Radiology and Public Health, Public Health and Humanities Section, University of Brescia, Italy - Centre of Bioethics Research (with the contribution of Fondazione Poliambulanza); ⁸Emeritus Director in Pediatrics, "Santobono - Pausilipon" Hospital, Naples, Italy; ⁹Radiology Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy.

Summary

Age estimation presents a complex problem and requires considerable experience in recognizing significant changes and allowing for their variability within any particular population. No age estimation method or group of methods today can determine the exact chronological age of a child. The different methods are associated with varying degrees of uncertainty and precision. Because the assessment of whether a person is an adult or not, is a constant challenge for forensic science, the aim of present paper is to describe the medical testing techniques used for age assessment in minors with the purpose of determining the most accurate technique for age estimation.

Key words: *Forensic age estimation, minors, diagnostic techniques, age.*

Una revisione delle tecniche diagnostiche utilizzate nella scienza forense per la valutazione dell'età nei soggetti minori (Parte I)

Riassunto

Il presente lavoro descrive le tecniche più comunemente utilizzate nella scienza forense per la stima dell'età nei soggetti minori. Gli Autori sottolineano la complessità della valutazione ed il grado di incertezza e precisione delle varie metodiche. Lo scopo finale è quello di effettuare una stima, la più accurata possibile, della età del soggetto in esame.

Parole chiave: *Scienza forense, minori, tecniche diagnostiche, età.*

Introduction

Forensic age estimation (FAE) defines the expertise which aims to determine in the most accurate way possible the chronological age of a person of an unknown or doubtful age involved in judicial or legal proceedings. "Age assessments are conducted in cases when a child's age is in doubt and need to be part of a comprehensive assessment that takes into account both the physical appearance and the psychological maturity of the individual" (1). Age estimation is also useful for human identification and in determining legal age for criminal responsibility. Both are related to local legal requirements and can be applied for age assessment in both human remains and living people (2). It is important that such assessments are conducted in a safe, child- and gender-sensitive manner with

due respect for human dignity (1). There are three main approaches to age estimation: 1) non-medical methods, which examine the credibility of papers and documents related to the subject being assessed; 2) the medical approach; 3) a third approach, which tries to integrate data from both medical and non-medical approaches (3). Medical approaches to age assessment include: physical examination, the use of X-rays to determine skeletal (bone) and dental maturity, and the use of other methods of imaging bone development (Table 1). These techniques often do not take into account ethnic variations, they are based on reference materials that for the most commonly used tests are out of date, and generate a margin of error that makes them too inaccurate to use (4). Furthermore, in

European countries where guidance and practice on the issue of age assessment has been developed, it appears that many of the individuals carrying out assessment do not have sufficient training. In fact, there are concerns about the qualifications of some clinicians to carry out medical and/or physical age assessments, especially given the strong bias in favour of these approaches (4).

Aim of review

Because the assessment of whether a person is an adult or not, is a constant challenge for forensic science, the aim of present paper is to describe the medical testing techniques used for age assessment in minors with the purpose of determining the most accurate technique for age estimation.

Physical examination

Physical examinations require a medical practitioner – ideally a paediatrician – to assess height, weight, skin and visible signs of sexual maturity. Physical examination is also important to exclude any underlying pathology or disease. Physical maturation is established by comparing the height and weight of the person to standard growth charts.

Sexual maturation can be determined by examining for facial, axillary and pubic hair, laryngeal prominence, presence of acne and the stage of development of the penis and testis in males and the breasts in females.

The most widely used method for determining sexual maturity is based on sexual staging by *Marshall and Tanner* (5, 6). In general, puberty in girls starts with the development of the breast bud,

Table 1.

Overview of age assessment methods in use by country (From: European Asylum Support Office. Age assessment practice in Europe. easo.europa.eu/latest-news/easos-age-assessment-practice-in-europe; modified).

Country	Carpal (hand/wrist) X-ray	Collar bone X-ray	Dental X-ray	Dental observation	Psychological interview/tests	Physical development assessment by pediatrician	Sexual maturity
Australia							
Austria	†	†	†	†			†
Belgium			†	†	†		
Bulgaria	†				†		†
Canada							
Croatia							
Cyprus							
Czech Republic	†						
Denmark	†	†	†	†		†	†
Estonia	†	†	†		†	†	†
Finland	†		†	†			
France	†	†	†		†		
Germany	†	†	†	†			†
Greece	†		†		†	†	†
Hungary	†		†	†			
Ireland							
Italy	†	†	†	†			
Latvia	†	†	†	†			
Lithuania	†	†				†	
Luxembourg	†	†					
Malta	†						
Netherlands	†	†					
New Zealand	†		†	†	†	†	†
Norway	†		†	†			
Poland	†	†	†	†			
Portugal	†	†	†	†			
Romania	†	†	†	†			†
Slovakia	†	†				†	
Slovenia							
Spain	†						
Sweden	†		†				
Switzerland	†						

followed by the height spurt. Values of maximum annual increments are negatively related to menarcheal age; girls with early menarches experience the greatest acceleration, followed by the greatest deceleration; girls with late menarches experience the least acceleration followed by the least deceleration. Additional height is gained after menarche (7.4-10.6 cm).

Puberty in boys starts with the increase in testicle size. Puberty is said to start when testicular volume is at 4 cm³, and the pubertal spurt occurs when testicles reach from 8 to 10 cm³ (Table 2 and 3; Figure 1). The main advantage of this method is that it is relatively simple and does not require any radiation exposure.

Axillary hair growth, facial hair growth and laryngeal prominence development may be assessed using the four-stage classification proposed by Nezy *et al.* (7).

A psychological interview may be performed to evaluate the social maturity; whether the social maturity is consistent with the repor-

Table 2.
Development of pubic hair in males and females

Tanner's Stage 1	Absence of pubic hair.
Stage 2	Disperse distribution of pubic hair, small amount, slightly pigmented, straight or slightly curled, surrounding the basis of the penis or along the labia majora.
Stage 3	Hair spreads on the pubic symphysis and is rather darker, coarser and usually more curled.
Stage 4	Adult -type hair, but the area covered is less than that in most adults; there is no spread to the medial surface of thighs.
Stage 5	Distribution is as an inverse triangle in women; adult-type hair regarding amount and appearance, with increased spread to medial surface of thighs.

Table 3.
Stages of male and female pubertal development.

Tanner's	Genital stages in males and mean age and mean age (MA)	Genital stages in females and mean age (MA)
Stage 1	Infantile appearance from birth to the beginning of puberty. During this period, genitals do not increase much their overall size, but there is a slight change in their general appearance.	Infantile appearance, only papillae are elevated
Stage 2	Scrotum has enlarged, and there is a change in the texture of scrotal skin and some reddening of scrotal skin (MA; 11.4).	Breast bud and papilla are elevated and a small mound is present; areola diameter is enlarged (MA: 11.2).
Stage 3	Growth of the penis has occurred, at first mainly in length but with some increase in width. There has been further growth of the scrotum (MA: 12.9).	Further enlargement of breast mound and areola, without defining outline (MA: 12.2).
Stage 4	The testes and the scrotum are further enlarged and the penis is further enlarged in length and width (MA; 13.1).	Areola and papilla are elevated to form a second mound above the level of the rest of the breast (MA; 13.8).
Stage 5	Genitalia are adult in size and shape (MA: 15.3).	Adult mature breast; recession of areola to the mound of breast tissue, rounding of the breast mound, and projection of only the papilla are evident (MA: 14.9).

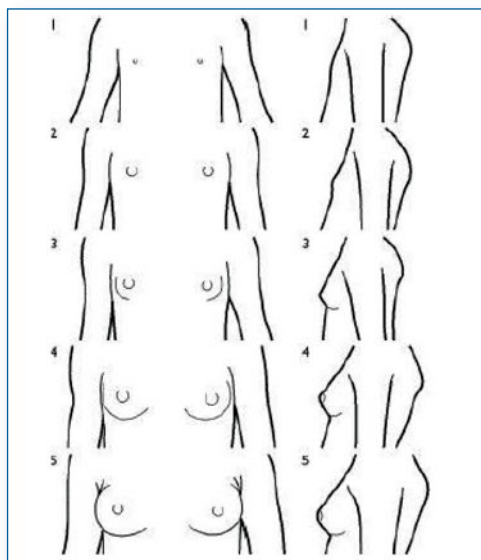
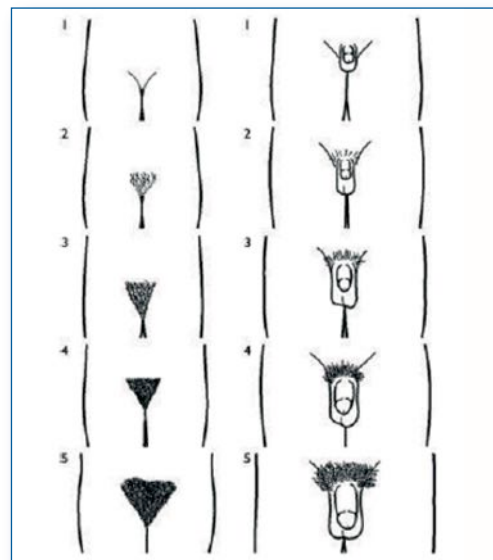


Figure 1.
Sexual maturity rating (Tanner's stage 1-5) in males and females.



ted age. Dental maturity does not depend on the timing of the spurt nor the height attained at critical points of dental maturity. On the average, in girls dental development proceeds to its completion at almost the same time as the peak height velocity is reached. In boys it occurs before the peak of the adolescent growth spurt in height. The disadvantages of these types of physical examinations include the wide variation in the rate of pubertal development between individuals within any given group; the impact of ethnicity, socio-economic and nutritional background as well as illness and the absence of current and culturally relevant reference sets. Furthermore, physical assessment of a person's genitalia raises ethical issues. Ethically, it is questionable whether such intrusiveness is justified for administrative purposes. It is well known that children develop and mature at different rates – some mature early and others late. Intrinsicly each body part matures differently and external factors may influence this maturation. In fact there are boys who enter puberty at the age of nine while others only do so at the age of 15 or 16, without implication of a disease. Thus, at the age of 14, it is possible to observe a boy still at the prepubertal stage, another one in the middle of puberty, and another one who has already reached adulthood. The same may occur with girls, at even an earlier age. In summary, evaluating sexual maturity has a great margin of error and should be used for age determination only in conjunction with an evaluation of skeletal maturity and tooth development (3).

Factors influencing timing of puberty

Genetics

Genetic factors are estimated to contribute 50-80% to variations in timing of normal puberty.

Nutritional

The body must reach a "critical mass" to begin puberty; puberty is thought to be a reflection of nutritional status possibly through leptin which is partially responsible for initiation of puberty (appears to be one of factors that leads to pulsatile GnRH release; lack of leptin in mice leads to lack of onset of puberty). Patients with chronic disease (and thus likely poor nutrition) have been shown to have delayed puberty.

Environmental

A Pediatric panel found weight of evidence to support the role of endocrine disrupting chemicals in timing of puberty.

Dental examination

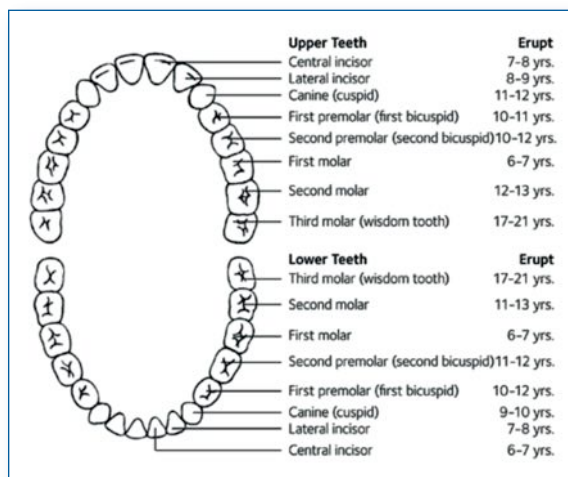
The development of both the deciduous and permanent teeth can be studied from the embryonic period until early adult life. In

addition, it is commonly observed that, for a given chronological age, dental age shows less variability than does skeletal age (8, 9). A tooth initiates its eruption after the root reaches 1/4 of its complete length. Permanent teeth perforate the gingival tissue and appear in the oral cavity when the roots are approximately 3/4 formed.

There are several different types of dental examination that could be used to assess the age of persons in different age ranges. Usually these consist of a general examination of the oral cavity and an X-ray examination of the stage of maturity based on dental orthopantomography (OPG). In childhood (0-14 years) radiological examination of dental development includes all tooth types. In adolescence (14-21 years), third molars (wisdom teeth) are the only teeth undergoing maturation, resulting in a lesser degree of accuracy. In both cases, sex and race influence tooth development, so those factors have to be taken into account.

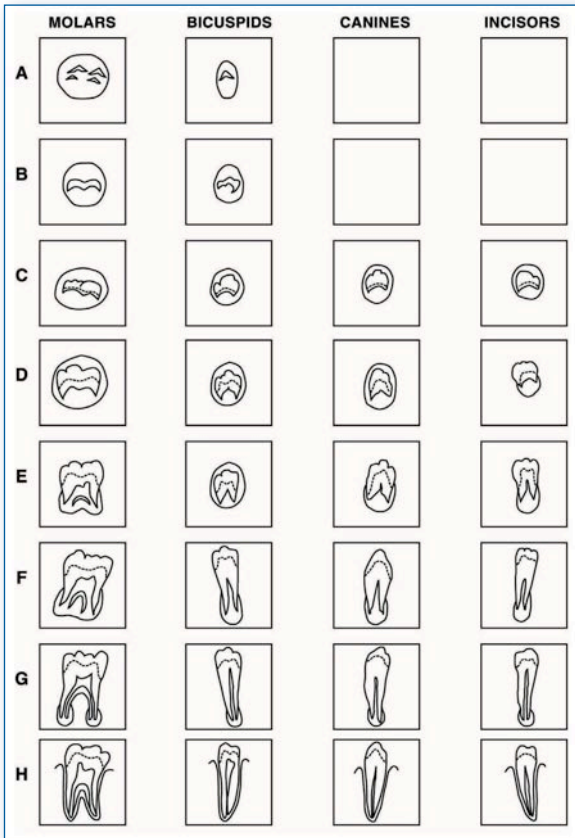
Like puberty, teeth develop in clear patterns in certain age ranges. As seen in figure 2 permanent teeth begin to come in around the age of 6. In some children, the first permanent molars are the first to emerge; in others, the incisors are the first to emerge. By the age of 13, most of the 28 permanent teeth will be in place. One to four wisdom teeth, or third molars, emerge between the ages of 17 and 21, bringing the total number of permanent teeth up to 32. Therefore, the only teeth that can be used as an indicator of whether or not someone is an adult are 3rd molars which, due to genetic and environmental factors, may appear anywhere from 16-25 years of age.

Figure 2.
 Development of human dentition.



In 1973, Demirjian introduced a dental age assessment method based on the stages of tooth development in panoramic OPG (10). The Demirjian eight-stage method is based on quantifying the dental development of seven lower permanent teeth from birth up to the age of 17, when all the teeth's apices, with the

Figure 3.
The 8 staged of tooth development as described by Demirjian.

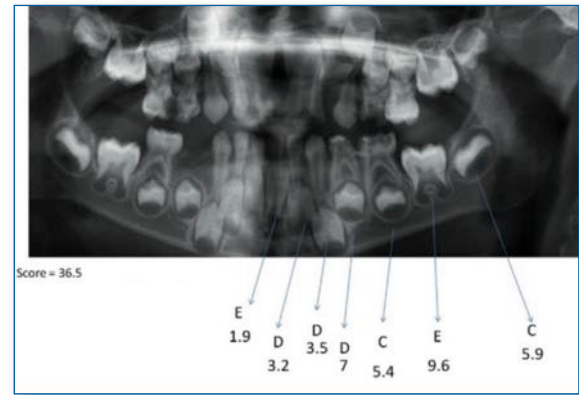


exception of third molars are presumed to be closed. Demirjian and co-workers derived dental maturity scores by evaluating the dental development of 1446 boys and 1482 girls aged 2-20 years belonging to a French-Canadian population. A classification system was also developed based on the stage of development of the crown and the root. The stages were expressed in letters representing an ordinal or ranking scale and the eight stages were designated as A-H. Briefly, the development of each left

Table 4.
DEMIRJIAN'S tooth formation stages.

Stage A	Beginning mineralization of separate cusps.
Stage B	Fusion of cusps.
Stage C	Beginning of dentinal deposits is seen.
Stage D	Crown formation completed down to the cemento-enamel junction.
Stage E	The root length is less than the crown height.
Stage F	The root length is equal to or greater than crown height.
Stage G	The walls of the root canal are parallel and its apical end is still partially open.
Stage H	he apical foramen is completed

Figure 4.
An example of dental maturity in a boy of 5.8 years
(From: Baghdadi ZD. Testing international dental maturation scoring system and population-specific Demirjian versions on Saudi sub-population. *J Clin Exp Dent.* 2014; 6:e138-44; mod.).



permanent mandibular tooth, except the third molar, is rated on an 8-stage scale from A to H (Figure 3 and Table 4) and the criteria for the stages are given separately for each tooth. Each stage of the seven teeth is scored, and the sum of the scores which gives an evaluation of the child's dental maturity, is measured on a scale from 0 to 100. The score of each child is then converted to dental age by using standard Demirjian tables (Figure 4).

The tooth mineralization is unaffected by ethnicity or nutrition, but even without these influences the margin of error in determining age through this process is approximately plus or minus 2 years or less, for 95% of the population (11).

Although the Demirjian method performs well in terms of observer agreement and correlation between estimated and true age it does not accurately estimate the chronological age in all the studied samples. In general, the accuracy of the Demirjian method is decreased in estimating the dental age in girls over 11 and boys over 13 years old. No concordance existed between the results of skeletal and dental methods (12-20).

Three reasons were stipulated to justify the differences in dental maturation found in many populations that could provide forensic anthropologists with erroneous results when calculating estimated age for the biological profile: ancestry or ethnicity, environment, and secular changes (21, 22).

The method has also the disadvantage that it does not include a valuation of the third molars, so can only be used for preadolescent ages. Subsequently the same author has produced updates to the original method, proposing a valuation system for four teeth (both premolars and molars) with different standards (23). In all cases, given that maturation development is different for the two sexes, the sex must be determined beforehand (24).

Seeking a more accurate statistical model that explains as well as possible the correlation between the degree of dental deve-

lopment and chronological age, *Teivens and Mönstard* (25) have recently produced diverse mathematical functions modifying the original Demirjian method, obtaining the best results when a cubic regression model is used ($R^2 = 0.95$). This model has been tested in a comparative study between Swiss and Korean subjects, showing statistically significant differences, with earlier development in the Swedish sample of 2 months for males and 6 months for females.

Forensic age estimation protocols can combine methods based on third molar development and socio-psychological maturity (26), physical appearance (27, 28), secondary sexual development (29), clinical dental observations (30), radiologically observed secondary dentine apposition (21, 32), visibility on panoramic radiographs of the root pulp and the periodontal ligament in third molars (33) and skeletal variables.

Cameriere et al. (34, 35) developed an age estimation method based on the relationship between age and measures of open apices of seven permanent teeth, in an Italian sample with children from 5 to 15 years of age (Figure 5). Since then, the method has been tested in other parts of the world, including Europe, Croatia, Slovenia and Spain (35). The method is based upon measuring the completeness of apical development via a computer method and all studies to date show a very strong correlation to chronological age. A mathematical formula was used for calculating dental age: $\text{age} = 8.971 + 0.375 \times g + 1.631 \times 5 + 0.674 \text{N0} - 1.034s - 0.176s \times \text{N0}$, where (N0), is the teeth with the apical ends of the roots completely closed. While (s) is the sum of A/L ratio for every tooth with open apex or apices. (A) is the radiographic distance between the inner sides of the open apex for single rooted teeth (35).

The same author, developed a method for assessing adult age based on the relationship between age and the third molar maturity index (I3M), which is related to the measurement of the open apices of the third molar (36, 37).

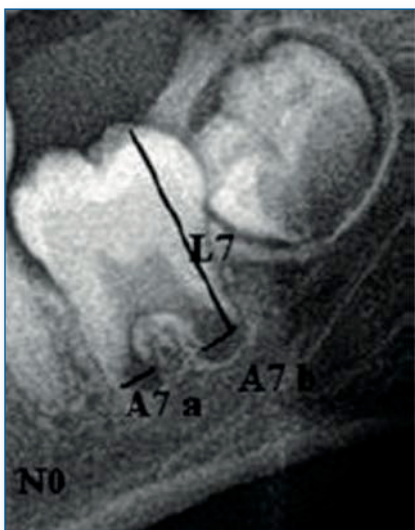


Figure 5.
Example of tooth measurements from mandibular left permanent second molar.

The I3M is obtained through an evaluation of the radiographic aspect of the wisdom tooth and, in particular, by measuring the open apices and the length of the tooth itself. Briefly, if the apices of the third molar are complete in maturation, i.e., the apical ends of the roots are completely closed, then I3M = 0. Otherwise, I3M is the result of proportion of the sum of the digital projections on OPTs of the width of the root in single-rooted or of the inner margins of both the open apices in multi-rooted teeth, and tooth length. The method was developed in order to identify a cutoff value (I3M = 0.08) which could represent a threshold for discriminating between individuals aged 18 or over and those under 18 years.

De Luca et al. verified the accuracy of *Cameriere's* cut-off value of the third molar index (I3M) in assessing the age of 18. For this purpose, a sample of OPTs of 397 living subjects aged between 13 and 22 years (192 female and 205 male) was analyzed. The results showed that the sensitivity of the test was 86.6%, with a 95% confidence interval of (80.8%, 91.1%), and its specificity was 95.7%, with a 95% confidence interval of (92.1%, 98%). The proportion of correctly classified individuals was 91.4%. Estimated post-test probability, p was 95.6%, with a 95% confidence interval of (92%, 98%). Hence, the probability that a subject positive on the test (i.e., I3M < 0.08) was 18 years of age or older was 95.6% (38).

This technique, in cases of identification for legal purposes, should be applied with caution and in combination with other previously introduced complementary methods. To date, the method reported by *Cameriere* has not yet been validated.

Although the exposure to radiation during an X-ray in relation to an age assessment is minimal there are also ethical concerns around exposing children to any level of radiation. The scientific community is worried about the existence of sensitive organs such as bone marrow, thyroid gland, salivary gland, brain and eye lens close to radiation field in dental panoramic radiography. In the head and neck regions the thyroid gland is the organ where the adverse effects from radiation exposure are likely to occur owing to its location and the larger dose it may receive during a dental radiation exposure.

Dental radiography means an increased risk for induction of parotid tumors or thyroid cancer (38).

In summary, dental age can be assessed accurately in childhood, because many of the teeth are developing simultaneously. However, although this method is fast, cheap and not very influenced by intra- and interobserver error, eruption is not a good age indicator when used alone, due to factors like inter-individual or population variation, systemic or local diseases.

The third molar represents the only tooth still in development and is thereby very important for dental age calculation. In the context of determining adulthood, a forensic odontologist needs to assess whether the OPG indicates that the wisdom teeth have reached 'Stage H' on the Demirjian scale. However, its development is more variable than for all the other maturity markers. In addition, some individuals do not grow third molars at all. In

some of them, matured (stage H) third molars may appear as early as 15 years of age, whereas in others, they may have not appeared at all, even at the age of 25. This suggests a wide range of ages over which dental maturity is normally achieved.

Conclusions

Forensic age estimation defines the expertise which aims to determine in the most accurate way possible the chronological age of a person of an unknown or doubtful age involved in judicial or legal proceedings. Persons with unknown or doubtful age may include immigrants, refugees or criminals. Different countries use different tests or groups of tests. Guidelines for the age estimation have been proposed and are based on a combination of clinical, skeletal and dental examinations.

A careful approach to age determination is necessary since few physicians are skilled in forensic age determination. The difficulty in assessing chronological age is due to the fact that there is no scientific or medical assessment process that can solve the issue accurately. Any medical assessment of age should only take place in the context of a holistic assessment process.

The common approaches to medical assessment give a margin of error of at least two years in either direction. Different parameters such as height, and weight, dental age, bone age, mental age and other factors such as menarche, voice change are considered as proxy indicators for biological age and body development. Dental analysis can involve the evaluation of mineralization of tooth crowns, eruption of the molars including the third molar. The teeth are less susceptible to the pathologies, hormonal and nutritional deficiencies that can affect bone development, thus being great age indicators. To minimize the influence of intra- and inter-examiner variations, well-defined criteria and careful calibration among examiners are essential.

In order to obtain a more reliable and reproducible age estimation and interpretation of several methods reported in the literature we recommend two recent publications of Willems (39) and Priyadarshini *et al.* (40) on morphological, biochemical and radiographical methods and their scope and limitations.

References

1. UNHCR, *Guidelines on International Protection: Child Asylum Claims under Articles 1(A)2 and 1(F) of the 1951 Convention and/or 1967 Protocol relating to the Status of Refugees*, 22 December 2009.
2. Abesi F, Haghaniifar S, Sajadi P, *et al.* Assessment of dental maturity of children aged 7-15 years using Demirjian method in a selected Iranian population. *J Dent (Shiraz)* 2013; 14:165-9.
3. Schmeling A, Reisinger W, Geserick G, *et al.* Age estimation of unaccompanied minors. Part I. General considerations. *Forensic Sci Int* 2006; 15 (Suppl 1):61-4.
4. Kvittingen AV. *Negotiating childhood: Age assessment in the UK asylum system. Working paper series.* Oxford: Refugee studies centre, Oxford Department of International Development, University of Oxford; 2011.
5. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970; 45:13-23.
6. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969; 44:291-303.
7. Neizy O, Alp A, Yalcindag A, *et al.* Sexual maturation in Turkish boys. *Ann Hum Biol.* 1975; 2:251-9.
8. Demirjian A. Dentition. In: Falkner F, Tanner JM. Eds. *Human growth.* London: Academic Press, 1986: 26998.
9. Smith BC. Changes in perikymata and their significance to a postmortem dental identification. *J Forensic Sci.* 1991; 36:166-78.
10. Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM. A new system of dental age assessment. *Hum Biol.* 1973; 45:221-7.
11. Royal College of Paediatrics and Child Health. *The health of refugee children: guidelines for paediatricians*, Chapter 5.6.3, November 1999.
12. Nyström M, Haataja J, Kataja M, *et al.* Dental maturity in Finnish children, estimated from the development of seven permanent mandibular teeth. *Acta Odontol Scand.* 1986; 44:193-98.
13. Mörnstad H, Reventlid M, Teivens A. The validity of four methods for age determination by teeth in Swedish children: a multicentre study. *Swed Dent J.* 1995; 19:121-30.
14. Staaf V, Mörnstad H, Welander U. Age estimation based on tooth development: a test of reliability and validity. *Scand J Dent Res.* 1991; 99:281-86.
15. Leurs IH, Wattel E, Aartman IH, *et al.* Dental age in Dutch children. *Eur J Orthod.* 2005; 27:309-14.
16. Tunc ES, Koyuturk AE. Dental age assessment using Demirjian's method on northern Turkish children. *Forensic Sci Int.* 2008; 175:23-6.
17. Rózylo-Kalinowska I, Kiworkowa-Raczkowska E, *et al.* Dental age in Central Poland. *Forensic Sci Int.* 2008; 174:207-16.
18. The Royal College of Paediatrics and Child Health. *Policy statement on the assessment of the age of refugee children.* 2007. Available at www.rcpch.ac.uk/Publications/Publications-list-by-title. [Accessed December 2007].
19. Chaillet N, Nyström M, Demirjian A. Comparison of dental maturity in children of different ethnic origins: international maturity curves for clinicians. *J Forensic Sci.* 2005; 50:1164-74.
20. Cameriere R, Ferrante L, Mirtella D, *et al.* Carpals and epiphyses of radius and ulna as age indicators. *Int J Legal Med* 2006; 120:143-6.
21. Baghdadi ZD. Dental maturity in Saudi children using the Demirjian method: a comparative study and new prediction models. *ISRN Dent.* 2013; 2013:390314.
22. Chaillet N, Nyström M, Demirjian A. Comparison of dental maturity in children of different ethnic origins: international maturity curves for clinicians. *J Forensic Sci.* 2005; 50:1164-74.
23. Demirjian A. New systems for dental maturity based on seven and four teeth. *Ann Hum Biol.* 1976; 3:411-21.
24. Levesque GY, Demirjian A, Tanguay R. Sexual dimorphism in the development, emergence, and agenesis of the mandibular third molar. *J Dent Res.* 1981 60:1735-41.
25. Teivens A, Mörnstad H. A modification of the Demirjian method for

- age estimation in children. *J Forensic Odontostomatol.* 2001; 19:26-30.
26. Nelki J, Grady P, Bailey S, Law H. The challenges of psychological assessments of maturity. In: Black S, Aggrawal A, Payne-James J (eds) *Age estimation in the living*, 1st edn. Wiley- Blackwell, UK, 2010; pp 55-76.
27. Healy MJ. Normalizing transformations for growth standards. *Ann Hum Biol.* 1992; 19:521-6.
28. Wright CM, Booth IW, Buckler JM, et al. Growth reference charts for use in the United Kingdom. *Arch Dis Child.* 2002; 86:11-4.
29. Tanner JM. Normal growth and techniques of growth assessment. *Clin Endocrinol Metab.* 1986; 15:411-51.
30. Solheim T, Sundnes. Dental age estimation of Norwegian adults—a comparison of different methods. *Forensic Sci Int.* 1980; 16:7-17.
31. Kvaal SI, Kollveit KM, Thomsen IO, et al. Age estimation of adults from dental radiographs. *Forensic Sci Int.* 1995; 74:175-85.
32. Star H, Thevissen P, Jacobs R, et al. Human dental age estimation by calculation of pulp-tooth volume ratios yielded on clinically acquired cone beam computed tomography images of monoradicular teeth. *J Forensic Sci.* 2001; 56 (Suppl 1):S77-S82.
33. Olze A, Solheim T, Schulz R. Assessment of the radiographic visibility of the periodontal ligament in the lower third molars for the purpose of forensic age estimation in living individuals. *Int J Legal Med.* 2010; 124:445-8.
34. Cameriere R, Brkic H, Ermenc B, et al. The measurement of open apices of teeth to test chronological age of over 14-year olds in living subjects. *Forensic Sci Int.* 2008; 174:217-21.
35. Cameriere R, Ferrante L, Cingolani M. Age estimation in children by measurement of open apices in teeth: a European formula. *Int J Legal Med.* 2007; 121:449-553.
36. Cameriere R, Pacifici A, Viva S, et al. Adult or not? Accuracy of Cameriere's cut-off value for third molar in assessing 18 years of age for legal purposes. *Minerva Stomatol.* 2014; 63:283-94.
37. De Luca S, Biagi R, Begnoni G, et al. Accuracy of Cameriere's cut-off value for third molar in assessing 18 years of age. *Forensic Sci Int.* 2014 Feb; 235:102.e1-6. doi: 10.1016/j.forsciint.2013.10.036. Epub 2013 Nov 25.
38. American Thyroid Association. Policy statement on thyroid shielding during diagnostic medical and dental radiology, 2013.
39. Willems G. A review of the most commonly used dental age estimation techniques, *J Forensic Odontostomatol.* 2001; 19:9-17.
40. Priyadarshini C, Puranik M P, Uma SR. Dental Age Estimation Methods: A Review. *Int J Adv Health Sci.* 2015; 1:19-25.

Correspondence:

Vincenzo de Sanctis, MD

Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic

Quisisana Private Accredited Hospital

Viale Cavour, 128 - Ferrara (Italy)

Phone: 0532 207622

E-mail: vdesanctis@libero.it

Omnitrope 15 mg/1,5 ml per SurePal

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile. 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA. Ogni ml di soluzione contiene 10 mg di somatotropina* (corrispondenti a 30 UI).

Una cartuccia contiene 1,5 ml, corrispondenti a 15 mg di somatotropina* (45 UI). *Prodotto da *Escherichia coli* con tecniche di DNA ricombinante. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. 3. FORMA FARMACEUTICA. Soluzione iniettabile in una cartuccia per SurePal 15. La soluzione è limpida e incolore. 4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche. **Lattanti, bambini e adolescenti.** - Disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita (*growth hormone deficiency, GHD*). - Disturbi della crescita associati alla sindrome di Turner. - Disturbi della crescita associati ad insufficienza renale cronica. - Disturbi della crescita (punteggio di deviazione standard [SDS] dell'altezza attuale < -2,5 e SDS dell'altezza corretta in base alla statura dei genitori < -1) in bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA) con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a -2 deviazioni standard (SD), che non abbiano presentato una ripresa della crescita (velocità di crescita SDS < 0 durante l'ultimo anno) nei primi 4 anni o successivamente. - Sindrome di Prader-Willi (PWS) per il miglioramento della crescita e della struttura corporea. La diagnosi di PWS deve essere confermata da analisi genetiche appropriate. **Adulti.** - Terapia sostitutiva in adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita. - **Esordio in età adulta:** pazienti affetti da grave deficit dell'ormone della crescita associato a deficit ormonali multipli dovuti a una patologia ipotalamica o ipofisaria nota, che presentano la carenza di almeno un ormone ipofisario noto, che non sia la prolattina. Questi pazienti devono effettuare un test dinamico non idoneo per la conferma della diagnosi o per l'esclusione del deficit dell'ormone della crescita. - **Esordio in età infantile:** pazienti con deficit dell'ormone della crescita durante l'infanzia per cause congenite, genetiche, acquisite o idiopatiche. Nei pazienti con GHD a esordio in età infantile, la capacità di secrezione dell'ormone della crescita deve essere riesaminata dopo il completamento dello sviluppo in altezza. Nei pazienti con alto probabilità di GHD persistente, ad esempio a seguito di cause congenite o di una patologia o lesione ipofisaria/ipotalamica, un SDS < -2 del fattore di crescita insulino-simile I (IGF-I) in assenza di trattamento con l'ormone della crescita per almeno 4 settimane deve essere considerato una prova sufficiente di GHD marcato. In tutti gli altri pazienti devono essere effettuati dosaggi dell'IGF-I e un test di stimolazione dell'ormone della crescita. 4.2 Posologia e modo di somministrazione. La diagnosi e la terapia con somatotropina devono essere iniziate e seguite da personale medico qualificato e con esperienza nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con disturbi della crescita. **Posologia. Popolazione pediatrica.** La posologia e il regime di somministrazione devono essere personalizzati. **Disturbi della crescita dovuti a secrezione insufficiente dell'ormone della crescita nei pazienti pediatrici.** In genere si raccomanda una dose pari a 0,025 - 0,035 mg/kg di peso corporeo/die o 0,7 - 1,0 mg/m² di superficie corporea/die. Sono state usate anche dosi più elevate. Se la GHD a esordio in età infantile persiste nell'adolescenza, il trattamento deve proseguire per ottenere uno sviluppo somatico completo (ad es. composizione corporea, massa ossea). Per il monitoraggio, il raggiungimento di un picco normale di massa ossea, definito da un punteggio T > 1 (standardizzato rispetto al picco medio di massa ossea nell'adulto, misurato tramite assorbimetria a raggi X a doppia energia tenendo in considerazione il sesso e l'etnia), è uno degli obiettivi terapeutici nel periodo di transizione. Per le indicazioni sul dosaggio si rimanda al paragrafo dedicato agli adulti riportato sotto. **Sindrome di Prader-Willi per il miglioramento della crescita e della struttura corporea nei pazienti pediatrici.** In genere si raccomanda una dose pari a 0,035 mg/kg di peso corporeo/die o 1,0 mg/m² di superficie corporea/die. Non si deve superare la dose giornaliera di 2,7 mg. Il trattamento non deve essere somministrato ai pazienti pediatrici con velocità di crescita inferiore a 1 cm all'anno e prossimi alla saldatura delle epifisi. **Disturbi della crescita dovuti alla sindrome di Turner.** In genere si raccomanda una dose pari a 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo/die o 1,4 mg/m² di superficie corporea/die. **Disturbi della crescita in pazienti con insufficienza renale cronica.** In genere si raccomanda una dose pari a 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo/die (1,4 mg/m² di superficie corporea/die). Se la velocità di crescita è troppo bassa, possono essere somministrate dosi più elevate. Dopo sei mesi di trattamento può essere necessaria una correzione della dose (vedere il paragrafo 4.4). **Disturbi della crescita in bambini/adolescenti bassi, nati piccoli per l'età gestazionale (SGA).** In genere si raccomanda una dose pari a 0,035 mg/kg di peso corporeo/die (1 mg/m² di superficie corporea/die) fino al raggiungimento dell'altezza finale (vedere il paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto dopo il primo anno qualora l'IGF-I SDS di velocità di crescita fosse inferiore a +1, se la velocità di crescita fosse < 2 cm/anno e, nel caso fosse necessaria una conferma, se l'età ossea fosse > 14 anni (per le ragazze) o > 16 anni (per i ragazzi) corrispondente alla saldatura delle piastre epifisarie.

Dosi raccomandate nei pazienti pediatrici.

Indicazioni	mg/kg di peso corporeo/die	mg/m ² di superficie corporea/die
Deficit dell'ormone della crescita	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Sindrome di Prader-Willi	0,035	1,0
Sindrome di Turner	0,045 - 0,050	1,4
Insufficienza renale cronica	0,045 - 0,050	1,4
Bambini/adolescenti bassi, nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)	0,035	1,0

Deficit dell'ormone della crescita in pazienti adulti. Nei pazienti che proseguono la terapia con l'ormone della crescita dopo un GHD con esordio in età infantile, la dose raccomandata per riprendere il trattamento è di 0,2 - 0,5 mg/die. La dose deve essere ridotta o aumentata gradualmente a seconda delle necessità individuali, determinate misurando la concentrazione dell'IGF-I. Nei pazienti con GHD a esordio in età adulta, la terapia inizia con un basso dosaggio pari a 0,15 - 0,3 mg/die. La dose deve essere aumentata gradualmente in base alle esigenze individuali del paziente, in linea con le concentrazioni di IGF-I. In entrambi i casi, l'obiettivo del trattamento è il raggiungimento di concentrazioni del fattore di crescita insulino-simile I (IGF-I) entro 2 SDS della media corretta per l'età. Ai pazienti con concentrazioni di IGF-I normali all'inizio del trattamento deve essere somministrato ormone della crescita fino a un livello di IGF-I entro l'intervallo superiore di normalità, senza superare le 2 SDS. La risposta clinica ed eventuali effetti indesiderati possono influenzare la posologia. È noto che in alcuni pazienti con GHD i livelli IGF-I non si normalizzano nonostante una buona risposta clinica; questi pazienti non necessitano di un aumento della dose. La dose di mantenimento raramente supera 1,0 mg al giorno. Le donne potrebbero richiedere un dosaggio superiore a quello degli uomini, che mostrano nel tempo una maggiore sensibilità all'IGF-I. Pertanto esiste la possibilità che le donne vengano sotto dosate, specie se in terapia sostitutiva orale con estrogeni, mentre gli uomini vengono sovradosati. L'accuratezza della dose dell'ormone della crescita, pertanto, deve essere controllata ogni 6 mesi. La produzione fisiologica dell'ormone della crescita diminuisce con l'età, quindi la dose richiesta può essere ridotta. **Popolazioni particolari. Anziani.** Nei pazienti di età superiore a 60 anni, la terapia deve iniziare con una dose di 0,1 - 0,2 mg/die, che deve essere aumentata lentamente in base alle necessità individuali. Deve essere utilizzata la minima dose efficace. La dose di mantenimento in questi pazienti non supera in genere 0,5 mg/die. **Modo di somministrazione.** L'iniezione deve essere eseguita per via sottocutanea e il sito d'iniezione deve essere variato di volta in volta per evitare lipodistrofia. Per le istruzioni sull'uso e la manipolazione vedere paragrafo 6.6. 4.3 Controindicazioni. Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. La somatotropina non deve essere assunta in presenza di una neoplasia in fase attiva. Le neoplasie intracraniche devono essere inattive e comunque il trattamento ambliastico deve essere stato ultimato prima di iniziare la terapia con GH. Il trattamento deve essere interrotto qualora vi sia evidenza di crescita tumorale. La somatotropina non deve essere utilizzata per stimolare la crescita in bambini con la saldatura delle epifisi. Pazienti in terapia intensiva che presentino complicanze da chirurgia a cuore aperto, chirurgia addominale maggiore, politraumatismi accidentali, insufficienza respiratoria acuta o situazioni cliniche similari, non devono essere trattati con somatotropina (per i pazienti in terapia sostitutiva vedere il paragrafo 4.4). 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego. La dose giornaliera massima raccomandata non deve essere superata (vedere paragrafo 4.2). Sensibilità all'insulina. La somatotropina può ridurre la sensibilità

all'insulina. Per i pazienti con diabete mellito è possibile che la dose d'insulina debba essere modificata dopo l'inizio della terapia con somatotropina. I pazienti con un diabete mellito, intolleranza al glucosio o altri fattori di rischio per il diabete devono essere sottoposti a stretto monitoraggio durante la terapia con somatotropina. **Funzione tiroidea.** L'ormone della crescita aumenta la conversione extra-tiroidea di T4 in T3, che può determinare una riduzione del T4 ed un conseguente aumento delle concentrazioni sieriche di T3. Mentre i livelli periferici di ormone tiroideo si sono mantenuti entro i valori di riferimento per i soggetti sani, si può teoricamente sviluppare un ipotroidismo nei soggetti affetti da ipotroidismo subclinico. Perciò, la funzione tiroidea deve essere monitorata in tutti i pazienti. Nei pazienti con ipopituitarismo e terapia sostitutiva standard, i potenziali effetti del trattamento con l'ormone della crescita sulla funzione tiroidea devono essere monitorati strettamente. In pazienti con deficit dell'ormone della crescita secondario a trattamento di patologia neoplastica, prestare particolare attenzione alla possibile insorgenza di eventuali recidive. Nei soggetti sopravvissuti a un tumore maligno dell'infanzia è stato segnalato un aumento del rischio di una seconda neoplasia nei pazienti trattati con somatotropina dopo la prima neoplasia. I tumori intracranici, in particolare meningiomi, sono stati il tipo più comune di seconda neoplasia nei pazienti sottoposti a radioterapia del capo per il trattamento della prima neoplasia. Nei pazienti affetti da disturbi endocrini, incluso il deficit dell'ormone della crescita, si può verificare lo slittamento delle epifisi dell'anca più frequentemente che nella popolazione generale. I pazienti, che zoppicano in caso di terapia con somatotropina devono essere sottoposti ad una valutazione clinica. **Iperensione endocranica benigna.** In caso di cefalea grave o ricorrente, alterazione del visus, nausea e/o vomito, si raccomanda di effettuare un esame oftalmoscopico per accertare l'eventuale presenza di papilledema e, nel caso in cui ciò sia confermato, si può prendere in considerazione una eventuale diagnosi di ipertensione endocranica benigna che comporterebbe l'interruzione del trattamento con somatotropina. I dati attualmente a disposizione non sono sufficienti a validare una eventuale continuazione del trattamento con l'ormone della crescita in pazienti con pregressa ipertensione endocranica. Pertanto il paziente va attentamente controllato per valutare l'insorgenza di un'eventuale sintomatologia ipertensiva. **Leucemia.** In un numero ridotto di pazienti con deficit dell'ormone della crescita, alcuni dei quali trattati con somatotropina, è stata osservata leucemia. Tuttavia, non vi è evidenza di un aumento dell'incidenza di leucemia nei pazienti trattati con ormone della crescita senza fattori predisponenti. **Anticorpi.** Una piccola percentuale di pazienti può sviluppare anticorpi diretti contro Omnitrope. Omnitrope ha indotto la formazione di anticorpi nell'1% circa dei pazienti. La capacità di legame di tali anticorpi è bassa e non sono stati osservati effetti sulla velocità di crescita. La ricerca degli anticorpi anti-somatropina deve essere effettuata in tutti i pazienti che inspiegabilmente non rispondono alla terapia. **Pazienti anziani.** L'esperienza nei pazienti di età superiore a 80 anni è limitata. I pazienti anziani possono essere più sensibili all'azione di Omnitrope e quindi più predisposti a sviluppare reazioni avverse. **Situazioni critiche acute.** Gli effetti della somatotropina sul recupero funzionale sono stati valutati in due studi controllati verso placebo condotti su 522 pazienti adulti in condizioni estremamente critiche con complicanze derivanti da operazioni chirurgiche a cuore aperto ed addominali, politraumatismi accidentali o stress respiratorio acuto. La mortalità è risultata più elevata (42% contro 19%) nel gruppo di pazienti trattati con 5,3 o 8 mg/die di somatotropina rispetto ai pazienti trattati con placebo. Sulla base di queste informazioni, questi particolari pazienti non devono essere trattati con somatotropina. Non essendo disponibili informazioni riguardo alla sicurezza della terapia sostitutiva con l'ormone della crescita in pazienti in terapia intensiva, i rischi ed i benefici di un proseguimento della terapia, devono essere valutati con estrema attenzione, come per tutti i pazienti che si trovassero in situazioni cliniche critiche similari. **Popolazione pediatrica. Pancreatite.** Anche se rare, è necessario prendere in considerazione la possibilità di pancreatiti nei bambini trattati con somatotropina che manifestano dolori addominali. **Sindrome di Prader-Willi.** Nei pazienti affetti da PWS il trattamento deve essere sempre associato ad una dieta ipocalorica. Sono stati riportati casi di decessi associati alla terapia con ormone della crescita nei bambini con PWS che presentavano uno o più dei seguenti fattori di rischio: obesità grave (pazienti con eccesso di peso/statura del 200%), anamnesi positiva per insufficienza respiratoria o apnea notturna od infezioni respiratorie specifiche. I pazienti affetti da PWS e con uno o più di questi fattori di rischio possono presentare un rischio maggiore. Prima di iniziare la terapia con somatotropina i pazienti con PWS devono essere valutati per la diagnosi di una eventuale ostruzione delle vie respiratorie superiori, apnea notturna o affezioni respiratorie. In presenza di referti patologici durante la ricerca di segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori, il bambino deve essere trattato da un otorinolaringoiatra per risolvere i disturbi respiratori prima che venga iniziata la terapia con l'ormone della crescita. L'apnea notturna deve essere diagnosticata prima di iniziare il trattamento con l'ormone della crescita con esami specifici, come la polisomnografia o l'ossimetria notturna, e monitorata in caso di sospetta apnea notturna. Se durante il trattamento con somatotropina i pazienti mostrano segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori (compresa l'insorgenza o l'aumento del russamento), si deve interrompere il trattamento, e deve essere eseguita una nuova valutazione otorinolaringologica. Tutti i pazienti con PWS devono essere studiati per valutare la possibile presenza di apnea notturna ed opportunamente controllati qualora venisse confermata. I pazienti devono essere controllati per valutare l'eventuale comparsa di segni e sintomi di infezioni respiratorie che devono essere diagnosticate quanto prima possibile per poter eseguire un trattamento aggressivo. Prima e durante il trattamento con ormone della crescita si deve controllare il peso dei pazienti con PWS. La scoliosi è comune nei pazienti con PWS. La scoliosi può progredire in qualunque bambino durante la crescita rapida. Durante il trattamento si devono monitorare i segni di scoliosi. L'esperienza di trattamenti prolungati in adulti e in pazienti con PWS è limitata. **Bambini nati piccoli per l'età gestazionale.** In bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), prima di iniziare il trattamento si devono escludere altre condizioni cliniche o situazioni che possano giustificare i disturbi della crescita. Nei bambini/adolescenti SGA si raccomanda di misurare l'insulina a digiuno e la glicemia prima di iniziare il trattamento e con scadenza annuale durante il trattamento. In pazienti a maggior rischio di sviluppare il diabete mellito (ad es. anamnesi familiari di diabete, obesità, insulino-resistenza, acantosi nigricans) si deve eseguire il test di tolleranza al glucosio orale (OGTT). Nel caso di diabete conclamato, l'ormone della crescita non deve essere somministrato. Nei bambini/adolescenti SGA si raccomanda di misurare il livello di IGF-I prima di iniziare il trattamento e due volte all'anno durante il trattamento. Se dopo ripetute misurazioni i livelli di IGF-I superano di +2 SD i limiti di riferimento per età e stadio puberale, si deve valutare il rapporto IGF-I/IGFBP-3 per la correzione posologica. Attualmente è molto limitata l'esperienza sulla terapia di pazienti SGA vicino all'esordio puberale; pertanto si raccomanda di non iniziare il trattamento in questo periodo. L'esperienza su pazienti con sindrome di Silver-Russell è limitata. Parte del guadagno staturale, ottenuto con la terapia con l'ormone della crescita nei bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), può andar perso qualora il trattamento venga interrotto prima del raggiungimento della statura finale. **Insufficienza renale cronica.** Nell'insufficienza renale cronica, la funzione renale deve essere inferiore al 50% della norma prima dell'inizio della terapia. Per poter accertare eventuali disturbi della crescita, l'accrescimento deve essere controllato nell'anno precedente l'inizio della terapia. In questo periodo deve essere iniziato un trattamento conservativo dell'insufficienza renale (comprendente il controllo dell'acidosi, dell'iperparatiroidismo e dello stato nutrizionale), che deve proseguire durante la terapia. Il trattamento deve essere interrotto in occasione del trapianto renale. Attualmente non sono disponibili dati sulla statura finale dei pazienti con insufficienza renale cronica trattati con Omnitrope. 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione. Il trattamento congiunto con glicocorticoidi può inibire l'effetto favorente la crescita dei medicinali contenenti somatotropina. Pertanto, nei pazienti trattati con glicocorticoidi, l'accrescimento deve essere monitorato con attenzione per determinare il potenziale impatto dei glicocorticoidi sulla crescita. I dati derivanti da uno studio interattivo eseguito su adulti con deficit dell'ormone della crescita, suggeriscono che la somministrazione di somatotropina può aumentare la clearance dei composti riconosciuti come metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450. La clearance di composti metabolizzati dal citocromo P 450 3A4 (ad es. steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivanti e ciclosporina) potrebbe essere particolarmente aumentata con conseguente riduzione dei loro livelli plasmatici. Al momento non si conoscono le implicazioni cliniche di questo fenomeno. Per quanto riguarda il diabete mellito e i disturbi tiroidei, vedere il paragrafo 4.4 e il paragrafo 4.2 per la terapia sostitutiva estrogenica. 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento. **Gravidanza.** I dati relativi all'uso di somatotropina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). La somatotropina non è raccomandata durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. **Allattamento.** Non sono stati

condotti studi clinici con medicinali contenenti somatropina in donne che allattano. Non è noto se somatropina sia escreta nel latte materno, ma è piuttosto improbabile che il tratto intestinale del neonato possa assorbita. Pertanto, Omnitrope deve essere somministrato con cautela a donne durante l'allattamento. Fertilità. Non sono stati effettuati studi di fertilità con Omnitrope. 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Omnitrope non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. 4.8 Effetti indesiderati. Riassunto del profilo di sicurezza. Nei pazienti con carenza dell'ormone della crescita è caratteristico un deficit del volume extracellulare, che viene corretto rapidamente quando si inizia il trattamento con somatropina. Nei pazienti adulti sono comuni reazioni avverse dovute alla ritenzione di liquidi, come edema periferico, rigidità muscoloscheletrica, artralgia, mialgia e parestesia. In genere, tali reazioni avverse sono da lievi a moderate, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono

spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali reazioni avverse è dose-dipendente e correlata all'età del paziente e può essere inversamente correlata all'età del paziente al momento della comparsa del deficit dell'ormone della crescita. Nei bambini, tali reazioni avverse non sono comuni. Omnitrope ha indotto la formazione di anticorpi nell'1% circa dei pazienti. La capacità di legame di tali anticorpi è risultata bassa e alla loro formazione non è stata associata alcuna variazione clinica, vedere paragrafo 4.4. Tabella delle reazioni avverse. Le Tabelle 1-6 riportano le reazioni avverse elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza, secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); non nota (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) per ognuna delle condizioni indicate.

Studi clinici in bambini con GHD

Tabella 1. Trattamento a lungo termine di bambini con disturbi dell'accrescimento dovuti a secrezione insufficiente di ormone della crescita						
Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100, < 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000, < 1/100$	Raro $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Leucemia ¹			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso						Parestesia ² , Iperensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia ³			Mialgia ⁴ , Rigidità muscoloscheletrica ⁴
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede d'iniezione ⁵					Edema periferico ⁶
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue ⁷

* In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. ⁵ Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. ⁶ Il significato clinico non è noto. ⁷ Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita.

Studi clinici in bambine con sindrome di Turner.

Tabella 2. Trattamento a lungo termine di bambine con disturbi dell'accrescimento dovuti a sindrome di Turner						
Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100, < 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000, < 1/100$	Raro $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia ¹
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso						Parestesia ² , Iperensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia ³					Mialgia ⁴ , Rigidità muscoloscheletrica ⁴
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						Edema periferico ⁶ , Reazione in sede d'iniezione ⁵
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue ⁷

* In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età delle bambine e può essere inversamente correlata all'età delle bambine al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. ⁵ Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nelle bambine. ⁶ Il significato clinico non è noto. ⁷ Segnalato in bambine con deficit di ormone della crescita trattate con somatropina, ma l'incidenza appare simile a quella delle bambine senza deficit di ormone della crescita.

Studi clinici in bambini con insufficienza renale cronica.

Tabella 3. Trattamento a lungo termine di bambini con disturbi dell'accrescimento dovuti a insufficienza renale cronica						
Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100, < 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000, < 1/100$	Raro $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia ¹
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso						Parestesia ² , Iperensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo						Artralgia ³ , Mialgia ⁴ , Rigidità muscoloscheletrica ⁴
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazione in sede d'iniezione ⁵				Edema periferico ⁶
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue ⁷

* In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. ⁵ Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. ⁶ Il significato clinico non è noto. ⁷ Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita.

Studi clinici in bambini SGA.

Tabella 4. Trattamento a lungo termine di bambini con disturbi dell'accrescimento perché nati piccoli per l'età gestazionale						
Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100, < 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000, < 1/100$	Raro $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia ¹
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso						Parestesia ² , Iperensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia ³			Mialgia ⁴ , Rigidità muscoloscheletrica ⁴
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazione in sede d'iniezione ⁵				Edema periferico ⁶

Le varianti normali, possibili pietre d'inciampo nel percorso clinico assistenziale dall'infanzia all'adolescenza

Parte seconda

Salvatore Di Maio

Primario Emerito dell'Azienda Ospedaliera Pediatrica "Santobono - Pausilipon" di Napoli.

Riassunto

Nella prima parte di questo lavoro sono state discusse le "varianti normali del tempo di crescita". In questa seconda parte sono presentate le "varianti normali della dimensione di crescita", quelle "anatomiche e anatomo-funzionali" e, infine, le "varianti normali elettrofisiologiche". La "bassa statura familiare" e la "alta statura familiare", varianti normali della dimensione di crescita, caratterizzate dalla normale velocità di crescita staturale e da altezza finale appropriata al bersaglio familiare, vanno differenziate dai disordini della crescita staturale. Tra le varianti normali anatomiche e anatomofunzionali ricordiamo, come esempi, quelle della mano, del polso e del gomito, il testicolo retrattile, il rigurgito/vomito abituale del lattante e le coliche del lattante. L'alto numero di apofisi non fuse al gomito o le frequenti pseudoepifisi delle ossa metacarpi possono creare confusione con fratture in esami radiografici dello scheletro immaturo, specialmente in caso di traumi. Il testicolo retrattile, inteso come una gonade di normale volume e con un cordone spermatico non teso quando è discesa, spontaneamente o dopo manovra, al fondo scrotale, va differenziato da quello ritenuto. Il rigurgito/vomito del lattante, espressione del fisiologico reflusso gastroesofageo, associato a normale accrescimento e a normale sviluppo psicomotorio, purtroppo, rappresenta un'entità ad alto rischio di medicalizzazione, soprattutto se il pediatra, nel suo dialogo con i genitori, usa l'espressione "Malattia da reflusso gastroesofageo", apponendo un'etichetta ad un semplice sintomo. Le coliche del lattante, anche esse molto frequenti, sono spesso attribuite senza alcuna base scientifica ad esofagite da reflusso gastroesofageo sottoponendo i piccoli a trattamenti non opportuni. D'altra parte è stato osservato che l'emigrania materna è associata ad aumentato rischio di coliche nei figli lattanti; poiché l'emigrania ha una forte componente genetica, questa associazione suggerisce che le coliche del lattante possono essere una espressione precoce dell'emigrania dell'adulto. Infine, sono state osservate varianti normali sia nei tracciati elettroencefalografici che in quelli elettrocardiografici; in questi ultimi frequente in fanciullezza è la "onda T bifida" nelle derivazioni V2 e V3 variante normale che se non riconosciuta può determinare diagnosi errate e terapie non necessarie.

Parole chiave: Varianti normali, apofisi non fuse del gomito, pseudoepifisi, testicolo retrattile, reflusso gastroesofageo, coliche del lattante, onda T bifida, rischi di medicalizzazione.

Normal variants, possible snag stones in clinical pathways from infancy to adolescence – Part II

Summary

In the first part of this paper "normal variants of tempo of growth" have been discussed. In this second part "normal variants of dimension of growth", "anatomic-functional normal variants" and "electrophysiological normal variants" are presented. Familial short stature and familial tall stature, normal variants of growth dimension, marked by normal growth rate and parental target height appropriate final height, have to be differentiated from growth disorders. There are several anatomical variants that may sometimes cause confusion, and, as an example, unfused apophyses in the elbow and in foot, and pseudoepiphyses in the metacarpals, commonly encountered in the paediatric population, should not be confused with fractures in skeletal immature subjects. Retractable testis, a normal volume gonad that can be manipulated into the lower scrotum without palpable spermatic cord tension, has to be differentiated from undescended testis. Gastroesophageal reflux, the physiologic passage of gastric contents into infant esophagus, should not be confused with gastroesophageal reflux disease in which reflux is associated with troublesome symptoms or complications. It has been proposed that, in irritable and regurgitating infants who are otherwise healthy, the use of "gastroesophageal reflux disease" label could perpetuate use of inappropriate medication, pointing to the hazards of using a disease label to describe a common, usually normal physiologic variant, regurgitation in small infants. Infant colic, excessive crying in an otherwise healthy infant, is common in infants aged 2 weeks to 3 months; although there is no known safe and effective cure for it, several treatments, as proton-pump inhibitors, are used without any scientific evidence. Otherwise it is noteworthy that maternal migraine is associated with increased risk of infant colic. Because migraine has a strong genetic underpinning, this association suggests that infant colic may be an early expression of migraine. Finally, electrophysiological normal variants, such as electroencephalogram and electrocardiogram, can be frequently seen in clinical practice. Characteristic in childhood is "bifid T-wave" in electrocardiogram; high incidence of bifid T waves in leads V2 and V3 has been described in normal children, and awareness of this normal variant avoids possible ill-advised diagnostic and therapeutic interventions.

Key words: Normal variants, retractile testis, gastroesophageal reflux, colic infant, T-wave bifid.

Introduzione

Nella prima parte di questo lavoro sono state discusse le varianti normali del tempo di crescita come possibili pietre d'inciampo per il clinico pediatra e per l'adolescentologo nel percorso assistenziale della pratica giornaliera, per la difficoltà di riconoscerle e, soprattutto, per differenziarle da vere patologie. In questa seconda parte discuteremo le varianti normali della dimensione di crescita, quelle anatomico-funzionali e, infine, quelle elettrofisiologiche.

Varianti normali della dimensione di crescita

Bassa statura familiare

Nella bassa statura familiare la curva di crescita corre al di sotto ma parallela a quella del 3° percentile, il picco di crescita puberale è atteso in epoca normale, l'età ossea è corrispondente a quella cronologica, e l'altezza finale sarà inferiore al 3° percentile della popolazione generale ma sarà appropriata al bersaglio familiare. Come per il RCCP, la velocità di crescita staturale è nella norma cioè compresa tra il 25° e il 75° percentile della curva di velocità. Nel paragrafo sul RCCP della prima parte di questo lavoro (1) è già stata ricordata la controversia relativa all'opportunità di includere la BSF tra le basse stature idiopatiche.

Alta statura familiare

I soggetti con alta statura familiare sono figli di genitori alti e presentano una accelerazione della crescita durante la seconda infanzia dovendo raggiungere il loro alto "canale di crescita" genetico; infatti essi nascono con una lunghezza al di sopra della media ma ancora entro i limiti superiori normali, poi la loro crescita è accelerata durante la seconda infanzia, in seguito, a partire dall'età di 4-5 anni, crescono con una normale velocità di crescita e, conseguentemente, la loro curva di distanza si pone al di sopra del 97° percentile e parallela a quella del 50° percentile (2). L'alta statura familiare è un modello di crescita speculare a quello della BSF: infatti il bambino ha un'altezza al di sopra del 97° percentile, appartiene ad una famiglia con alta statura, l'età ossea è corrispondente a quella cronologica oppure avanzata ma entro il 97° percentile, e l'altezza predetta è appropriata a quella familiare. Similmente ai casi di BSF, la diagnosi è confermata dall'esclusione di note dismorfiche, di malformazioni, di difetti oculari, di ritardo mentale e di disturbi caratteriali o dell'apprendimento.

Varianti normali anatomico-funzionali

Il testicolo retrattile

È una caratteristica "variante normale" dei genitali maschili in età prepubere (3; 4) ma anche una frequente "pietra d'inciampo".

Chiamato anche "testicolo in ascensore", il testicolo retrattile resta infatti una condizione a volte difficile da riconoscere perché la diagnosi è esclusivamente clinica e l'esame obiettivo è spesso complesso, specialmente nel soggetto obeso. Si osserva tipicamente tra la seconda infanzia e l'età di 10 anni, essendo fenomeno eccezionale in minipubertà e in pubertà, vale a dire nel primo anno di vita, in particolare nel primo semestre, e dopo i 10 anni (5). D'altra parte, una storia neonatale positiva per scroto vuoto e per prematurità e una asimmetria dello scroto all'ispezione sono, in ogni età, altamente correlate con un testicolo criptorchide (5). Va ricordato che, nel tentativo di esprimere in modo obiettivo e misurabile la posizione della gonade maschile per la definizione di criptorchidismo, *Scorer* (6) propose anni fa di considerare normalmente disceso, nel neonato a termine, un testicolo il cui punto medio fosse almeno 4 cm al disotto della cresta iliaca, a livello del tubercolo pubico, nel pretermine, con peso inferiore a 2 kg, almeno 2,5 cm, mentre nel lattante e in fanciullezza, fino al ragazzo prepubere, la distanza dal tubercolo pubico al punto medio dell'ovoide testicolare fosse tra 4 e 8 cm, distanza che aumenta alla pubertà (7). Tuttavia, per la variabilità delle misure di distanza tra le diverse età e nell'ambito di una stessa fascia d'età, e per il fatto che il testicolo retrattile deve, per definizione, essere riconducibile necessariamente al fondo dello scroto, tale criterio è stato ed è poco utile nella definizione di retrattilità. Poco conosciuto è il meccanismo della retrattilità; *Bingöl-Koloğlu et al.* (8) non poterono confermare un'iperattività del riflesso cremasterico che fu trovato ampiamente variabile per prevalenza e caratteristiche, e attribuirono il fenomeno ad una alterazione intrinseca del muscolo cremastere.

La valutazione dei genitali deve avvenire in un ambiente tranquillo, non freddo, non rumoroso; il piccolo sta disteso supino e con cosce abdotte; la mutandina inizialmente va mantenuta, per rispettare il pudore e il senso di protezione in quanto l'esame dei genitali deve iniziare solo dopo che il bambino ha preso confidenza con il medico e dopo l'esecuzione dell'esame obiettivo generale, sempre necessario nel valutare un soggetto criptorchide o sospettato di essere tale; solo l'esame della gola sarà lasciato alla fine della visita, perché, specialmente nel bambino più piccolo, il disagio dell'abbassalingua facilmente fa perdere l'alleanza con il bambino, indispensabile per un corretto esame obiettivo dei genitali. Specialmente nell'obeso, l'invito al bambino di accovacciarsi permetterà di dimostrare la pervietà del canale inguinale e del tragitto inguino-scrotale, mentre la posizione seduta sul lettino, con cosce e gambe flesse sullo stesso piano, inibirà il riflesso cremasterico, facilitando la discesa spontanea dei didimi. In pratica, le caratteristiche principali del testicolo retrattile sono: a) con manovra delicata e semplice può essere spinto nello scroto dove resta stabilmente; b) soprattutto se il bambino è sereno, il testicolo può già essere o spostarsi spontaneamente nello scroto, al fondo, durante l'esame, e a volte la mano dell'esaminatore potrà sentirlo "cadere" al fondo dello scroto; c) tutti i movimenti della gonade retrattile avvengo-

no senza dolore o altro fastidio; d) il cordone spermatico non è mai teso; e) il volume è simile tra i due testicoli. Si sottolinea l'importanza degli ultimi due aspetti, perché una delle maggiori difficoltà incontrate nel leggere e interpretare la letteratura sul testicolo retrattile è la confusione tra retrattilità e ritenzione in studi (9), che erroneamente includono tra i retrattili o testicoli ipotrofici oppure testicoli mobilizzabili nello scroto a costo di un cordone teso. Infatti una critica ricorrente al concetto di testicolo retrattile quale variante normale evidenzia sia il rischio di risalita (9; 10) che la ridotta crescita del testicolo retrattile rispetto alla media normale (11; 12).

L'incidenza di risalita di un testicolo retrattile riportata in letteratura varia dal 2 al 45% (9; 10). Intanto la risalita di un testicolo precedentemente disceso nello scroto, e non necessariamente retrattile, è un'entità clinica ben conosciuta e nota come criptorchidismo acquisito (13). Tuttavia l'ampia variabilità di incidenza di risalita del testicolo retrattile riportata in letteratura tradisce la difficoltà di differenziare quest'ultimo da quello ritenuto, e, ad esempio, nel lavoro di *Agarwal et al.* (9) si legge che "il rischio di risalita è maggiore quando il cordone spermatico è teso, duro o non elastico", affermazione chiara dell'inclusione tra i retrattili anche di testicoli con anomalie anatomiche, cioè con caratteristiche semeiologiche estranee al concetto di retrattilità. L'interesse di queste osservazioni dipende dal fatto che il testicolo "risalito" avrebbe le stesse alterazioni istopatologiche del testicolo ritenuto dalla nascita (14). Va aggiunto che molto probabilmente con la diagnosi di testicolo risalito si identifichi un gruppo eterogeneo: infatti molti testicoli risaliti scendono spontaneamente alla pubertà, mentre per altri, che allo stadio G2PH2 non sono spontaneamente discesi, è necessario l'intervento chirurgico; la discesa spontanea avverrebbe per oltre la metà dei casi secondo *Eijsbouts et al.* (15), nel 77% circa dei casi secondo *Hack WW* (16). Degno di nota è che, dopo la discesa spontanea, la crescita del testicolo è a lungo termine nel range normale, mentre in quelli che avevano richiesto l'orchidopessia il volume testicolare è ridotto (16; 17). Infine, i testicoli che sono stati retrattili in fanciullezza e stabilizzati spontaneamente nello scroto alla pubertà, hanno nell'adulto un volume normale (3).

In conclusione, il testicolo retrattile è stato considerato tradizionalmente una variante del testicolo normale perché esso scende usualmente nello scroto durante l'adolescenza e non mostra alcuna differenza nel volume o nella capacità riproduttiva paragonato al testicolo normale (3). I casi di testicolo retrattile riportati di aver richiesto orchidopessia sono generalmente testicoli risaliti (18), e in questi casi il sospetto che si trattasse di testicoli con anomalie anatomiche è forte.

Comunque, allo scopo di diagnosticare precocemente un testicolo risalito (criptorchidismo acquisito), rischio possibile anche per i non retrattili, è prudente una attenta strategia di sorveglianza della posizione dei testicoli in tutti i bambini, durante la prima infanzia e la fanciullezza, in occasione dei periodici bilanci di salute da parte del pediatra (19; 20).

Rigurgito e vomito abituale del lattante

Il rigurgito o il vomito di più o meno grandi quantità di latte è un fenomeno frequente nel lattante, senza compromettere in alcun modo la crescita e lo sviluppo psicomotorio. Che esso possa rappresentare un fenomeno fisiologico, non una malattia ma una variante normale, era riconosciuto già da *Finkelstein e Meyer* agli inizi del secolo scorso (21). In anni più recenti *Nelson et al.* (22), in 948 neonati e lattanti sani, di età tra 0 e 13 mesi, trovarono che a 3 mesi rigurgitavano o vomitavano almeno una volta al giorno il 50%, a 4 mesi il 67%, poi si assisteva ad una drammatica caduta, dal 61 al 21%, da 6 a 7 mesi, infine, a 10-12 mesi d'età, solo il 5% ancora rigurgitava almeno una volta al giorno. La percezione del rigurgito come problema da parte dei genitori era associata alla frequenza del rigurgito, al volume di latte rigurgitato e all'accentuarsi del pianto con agitazione oppure con inarcamento all'indietro del tronco. *Martin et al.* (23) riportarono che all'età di 3-4 mesi il 41% dei lattanti aveva rigurgito/vomito mentre a 13-14 mesi meno del 5%. Più recentemente *Campanozzi et al.* (24), in uno studio prospettico che per la definizione di reflusso ha usato i Criteri Roma II sulla patologia funzionale (25), hanno descritto un picco di frequenza a 6 mesi che spontaneamente si riduce alla fine del primo anno; in particolare, il 12% di lattanti italiani soddisfaceva i criteri di Roma II per la definizione del rigurgito; il vomito era associato al rigurgito nel 10,8% di essi; di 210 bambini seguiti per 24 mesi, all'età di 12 mesi l'88% aveva presentato un miglioramento: a 6 mesi d'età i sintomi si risolvevano nel 27%, a 12 mesi nel 61%, a 18 mesi nell'11%, mentre l'1,4% guariva solo a 24 mesi. È degno di nota che sui 210 soggetti dello studio fu trovato un solo caso di intolleranza alle proteine del latte vaccino e un solo caso di malattia da reflusso gastroesofageo con documentata esofagite.

Una accurata anamnesi ed un attento esame obiettivo, che permettano di escludere segni o sintomi importanti, sono sufficienti per la diagnosi di reflusso semplice non complicato. Invece, segni di soffocamento e/o di tosse durante l'alimentazione, irritabilità e arresto della crescita possono essere segni di malattia da reflusso gastroesofageo o di altre patologie, quali intolleranza alle proteine del latte vaccino, danni neurologici, stipsi severa o infezione (26). È appena il caso di ricordare che ci sono forti evidenze in letteratura di sovra diagnosi e conseguente sovra trattamento del reflusso gastroesofageo (27); una delle cause più probabili del grande uso di farmaci risiederebbe, almeno in alcune realtà, nel comportamento del pediatra quando, discutendo con i genitori, etichetta "malattia da reflusso, GERD" un semplice segno clinico (27). Etichettare "malattia da GER" sintomi non specifici, per cui su base empirica viene avviato un trattamento non privo di rischi (28; 29), è un esempio di medicalizzazione di una variante normale (30). Pur se c'è scarsa evidenza di efficacia i farmaci contro il reflusso sono molto usati e, tra i molti proposti (simeticone, protettori di barriera, procinetici, antiacidi, inibitori di acidità gastrica), sono molto in moda gli inibitori dei recettori H2 e gli inibitori di pompa protonica. Purtroppo, analo-

gamente a quanto osservato negli adulti, nei mesi successivi al trattamento con questi farmaci, aumenta il rischio di gastroenteriti e di polmoniti di comunità (29). Se questo rischio può essere accettato in bambini con danno cerebrale o con malattie polmonari croniche, esposti al concreto pericolo di aspirazione, in bambini per il resto sani l'uso di inibitori di acidità gastrica appare molto poco opportuno.

Coliche del lattante

Sono tradizionalmente definite come "parossismi di irrequietezza e pianto che durano più di tre ore al giorno per oltre tre giorni per settimana, raggiungendo il massimo a circa 6 settimane di età (*criteri di Wessel*) (31) e si osservano in circa il 20% dei lattanti; esse sono stressanti per i genitori e per chiunque si prenda cura del bambino (32).

Il "pianto inconsolabile" è un problema strettamente connesso al vomito abituale, e molti medici, infatti, hanno considerato la malattia da reflusso gastroesofageo nella diagnosi differenziale di lattanti con pianto eccessivo e inconsolabile e con irritabilità (28), e, senza alcun fondamento, i sintomi sono attribuiti a esofagite; ma essi potrebbero non avere un'origine intestinale e riflettere soltanto una frazione estrema della normale distribuzione del pianto, cioè essere una variante normale (33). La colica è stressante per i genitori e per chi si occupa della cura del bambino; infatti, anche se la prognosi è buona, in quanto l'85% dei lattanti guarisce all'età di tre mesi (34), essa può compromettere la fiducia della famiglia nel Pediatra o nel Centro pediatrico di riferimento (35).

Va notata che le caratteristiche della storia naturale del vomito abituale/riurgito e delle coliche, con spontanea evoluzione verso la scomparsa dei sintomi, rispettivamente, dal sesto mese e dal terzo mese in poi, rendono difficile l'interpretazione di trials clinici che, nel disegno sperimentale, non includano un placebo o non abbiano alcun gruppo di controllo (34).

È degno di nota ricordare che recentemente *Gelfand et al.* (36) hanno dimostrato un aumentato rischio di coliche del lattante nei figli di madri con emicrania. Poiché l'emicrania ha una forte componente genetica, l'associazione con le coliche suggerisce che queste ultime potrebbero essere una manifestazione in età molto precoce di futura emicrania, e rientrerebbero in questo modo nel gruppo delle sindromi periodiche.

Per altri autori infine (37), i lattanti con pianto eccessivo non dovrebbero essere considerati un gruppo omogeneo ma bisognerebbe sforzarsi di riconoscere dei sottogruppi, distinguendo il lattante con le classiche coliche da quello irritabile per disordini muscolo scheletrici, per il quale sono stati proposti anche trattamenti chiropratici, e dal lattante che piange in occasione della poppata e ha un disordine del sonno.

In conclusione, le coliche del lattante e il rigurgito discusso nel paragrafo precedente, sono spesso pietre d'inciampo per il pediatra, per il rischio di medicalizzazione di un fenomeno fisiologico da una parte, e di sottovalutare le possibili conseguenze

sulle relazioni familiari e sulla emotività della mamma dall'altra. Si ricordi che il più efficace trattamento di questi fenomeni del lattante è stare accanto alla famiglia dandole sicurezza (27, 30).

Varianti anatomiche

Le varianti normali anatomiche sono molto frequenti, anche se nei Trattati di Anatomia, per esigenze didattiche, la loro descrizione è usualmente limitata e semplificata. Tra esse, in modo simile a quanto già osservato nella discussione delle varianti normali del tempo di crescita per l'adrenarca prematuro, e di quelle anatomiche funzionali per le coliche del lattante, fenomeni che possono anche rappresentare manifestazioni precoci, prepuberli, di problemi futuri, si incontrano alcune condizioni che, per la peculiarità della loro storia naturale, mettono in discussione il concetto di variante normale così come generalmente definito; esempi significativi sono rappresentati dalla cisti della pineale e dalle varianti vascolari.

Cisti della ghiandola pineale

Le cisti benigne della ghiandola pineale sono formazioni ben delimitate, evidenziate come reperto occasionale nel 25-40% delle autopsie (38) e, all'esame RMN ad alta risoluzione, nel 23% di adulti (39) e nel 26,7% di soggetti sani di età tra 1 a 15 anni (40). Nella pratica clinica, il ricorso ad uno studio di RMN encefalica è frequente nella pubertà precoce centrale ed il rilievo di una ghiandola pineale cistica quale reperto occasionale può preoccupare il Pediatra e la famiglia; è interessante, a questo proposito, lo studio di *Lacroix-Boudhrioua et al.* (41) i quali trovarono la stessa prevalenza di cisti pineale in soggetti con bassa statura idiopatica (11,2 %) e in quelli con pubertà precoce centrale (10,7%); erano simili anche le caratteristiche morfologiche come pure la incidenza di setti all'interno della cisti, senza alcun cambiamento nel corso del follow-up fino a 28 mesi.

Tuttavia, contrariamente all'ipofisi le cui dimensioni aumentano del 100% tra 1 e 15 anni d'età, la ghiandola pineale non cresce più a partire dalla fine del primo anno di vita; pertanto ogni ingrandimento della pineale dopo quell'età richiede particolare attenzione nel sospetto di una neoplasia, in particolare di un germinoma (42).

D'altra parte, la storia naturale delle cisti pineali, seguita con follow-up di RMN, se nella maggioranza dei casi, nell'ordine del 75 %, non mostra alcun cambiamento (43, 44), nella percentuale non trascurabile dell'8% (44) ne fa osservare un aumento delle dimensioni.

Anche se questi stessi casi restano asintomatici nel periodo di follow-up di 2-3 anni, è prudente, specialmente se il diametro delle cisti è uguale o superiore a 1 cm e d'accordo con il neuro radiologo, un ragionevole follow-up clinico e per immagini prima di definire queste cisti varianti normali fin dal primo riscontro, come invece suggeriscono altri autori (41).

Varianti anatomiche vascolari

Vene degli arti

Le varianti del sistema venoso degli arti offrono un esempio della "relatività" del concetto di normalità di alcune varianti. Infatti il decorso variante del vaso, di per sé innocuo in quanto funzionante, in caso di approccio per un accesso vascolare può rappresentare una condizione di rischio o comunque di complicazione. Ad esempio, variazioni nel decorso delle vene basilica e cefalica o della mediana non alterano in alcun modo il drenaggio venoso del braccio; tuttavia varianti normali di queste vene possono creare problemi in occasione di un prelievo di sangue venoso oppure, in modo più grave, possono impedire un corretto accesso vascolare per la creazione di una efficace fistola artero-venosa tra arteria brachiale e vena basilica in soggetti nefropatici (45). Un altro esempio è la duplicazione della vena femorale superficiale riportata come variante normale nel 20-25% degli arti esaminati: in caso di duplicazione si assiste ad una significativa riduzione del diametro di entrambi i bracci del vaso duplicato (46) per cui, in soggetti con insufficienza venosa valvolare, la duplicazione potrebbe, almeno in teoria, predisporre alla formazione di trombosi venosa profonda; infatti *Dona et al.* (47), su 248 arti esaminati mediante esame ecografico duplex, valutarono il diametro trasversale dei due bracci della vena duplicata e del singolo vaso immediatamente distale da cui derivavano; le misure evidenziarono che la duplicazione era presente nel 15,7% degli arti esaminati e che c'era un aumento medio dell'area di sezione trasversale del 42% che corrispondeva ad una diminuzione teorica della velocità di flusso del 36%, fenomeno di alto rischio per flebotrombosi.

Arterie cerebrali

Le varianti dei vasi cerebrali (fenestrazioni delle pareti, duplicazione, arterie fetali persistenti), al tavolo anatomico solo curiosità, diventano una possibile "pietra d'inciampo" in caso di intervento neurochirurgico. La conoscenza o, almeno, il sospetto di una loro presenza è essenziale in fase preoperatoria; infatti sapere della presenza di una arteria trigeminale intra- o medio sellare può aiutare il chirurgo a evitare una emorragia potenzialmente mortale in un paziente sottoposto a chirurgia transsfenoidale per adenoma ipofisario. D'altra parte il significato delle varianti normali può divergere ampiamente: se, infatti, la fenestrazione di un vaso può associarsi alla formazione di un aneurisma intracranico, la ramificazione prossimale della arteria cerebrale media non è associata ad un aumentato rischio di formazione di un aneurisma e ha scarso significato clinico (48).

Varianti anatomiche toraciche

Anche immagini radiografiche del torace possono creare inciampo: ricordiamo, ad esempio, il muscolo sollevatore della clavicola, variante normale rilevata nel 2% della popolazione generale, che può essere interpretato come una anomalia se non ricono-

sciuta (49). La presenza di un numero di coste anormale (11 o 13, monolaterali o bilaterali), se isolata, rappresenta una variante normale; la sua incidenza nella popolazione generale studiata in età prenatale con l'ecografia può raggiungere il 6,3% (50).

Varianti anatomiche degli arti

Nel piede (51) ci sono numerose ossa sesamoidi e ossicelli accessori che, di solito senza importanza clinica, vanno tuttavia differenziati dalle fratture: tipico il caso dell'os trigonum posteriormente al talo o le ossa sesamoidi bipartite. Variante del piede del fanciullo e del giovane adolescente è l'apofisi della base del 5° metatarso. La conoscenza delle variazioni nell'anatomia umana normale di mano e polso è importante sia per il frequente ricorso alla convenzionale radiografia per determinare l'età ossea, sia in caso di traumi sia per patologie croniche come l'artrite reumatoide nel cui studio, negli anni recenti, c'è un uso sempre più frequente della RM (52). Di importanza pratica sono le pseudoepifisi metacarpali (53). Normalmente le ossa metacarpali hanno una epifisi all'estremità distale, dal 2° al 5° dito, mentre solo il 1° dito all'estremità prossimale. Le pseudoepifisi sono disegnate da intaccature o fenditure alla estremità non epifisaria delle ossa e la schisi è a volte parziale, altre volte è estesa a tutta la larghezza dell'osso. La loro prevalenza varia in relazione all'osso: è 15% a livello del secondo metacarpale (fenditura completa 1,3%); 7,2% al quinto metacarpale; 0,49% al terzo metacarpale. Più difficile è l'interpretazione della pseudo epifisi completa del primo metacarpale; sempre secondo *Limb et al.* (53) ricorre nel 1,97% della popolazione generale, ma essa è un segno di displasia ossea quando si associa ad altre anomalie della stessa mano e di altre regioni scheletriche, come nella *Displasia di Dyggve-Melchior-Clausen*, con accorciamento notevole del primo metacarpo che appunto presenta un nucleo accessorio distale mentre le falangi sono tozze con aspetto nodoso; c'è bassa statura, tronco corto e collo tozzo, torace prominente e arti relativamente lunghi con mobilità limitata alle articolazioni di gomito, anca e ginocchio. Patognomiconi radiologicamente sono la platispondilia generalizzata con "doppia gobba" del corpo vertebrale, e la "merlettatura" delle ali iliache; può essere presente ritardo mentale (54). Interessante anche la possibile fusione congenita delle ossa carpali (51) causata da incompleta segmentazione di un comune precursore cartilagineo. La più frequente è la fusione del semilunare con il piramidale, la cui prevalenza raggiunge il 10% negli afroamericani ma solo lo 0,1% nei caucasici; la fusione può essere fibrosa, cartilaginea o ossea. Invece la fusione tra capitato e uncinato è caratteristica della sindrome di *Ellis-van Creveld*, naturalmente associata a molte altre deformità come polidattilia e sinostosi tra ossa metacarpali. Altre varianti sono il frequente semilunare tipo II, fino al 50% dei casi, caratterizzato da una faccetta articolare per l'uncinato, e l'osso stiloideo sul dorso del polso tra 2° e 3° metacarpale.

Le varianti normali dello sviluppo degli arti inferiori sono una causa frequente di preoccupazione di genitori e nonni e anche un fre-

quente motivo di consulto del pediatra spesso per una deviazione del ginocchio in varo o in valgo. Il varismo fisiologico del ginocchio inizia con la deambulazione, raggiunge il massimo a 18 mesi e si corregge nel corso dei 6-12 mesi successivi. Il ginocchio valgo fisiologico, invece, appare in genere intorno all'età di tre anni, si accentua all'età di 4 per poi correggersi nei due anni successivi. Per valutare opportunamente la deviazione fisiologica dell'angolo femorotibiale è utile fare riferimento all'algoritmo di *Vankka e Salenius* (55). Anamnesi ed esame obiettivo sono in genere sufficienti per fare diagnosi di variante normale: infatti, per riconoscere le patologie, la storia familiare è molto utile per deformità displasiche o genetiche (rachitismo ipofosfatemico familiare), mentre quella personale potrà, tra l'altro, indirizzare verso carenze nutrizionali. In pratica, per riconoscere le varianti normali, è necessario escludere bassa statura, anomalie del peso, asimmetrie degli arti o dismorfismi associati, e valutare lo stato di sviluppo della fontanella anteriore ed il tono muscolare. Nella maggioranza dei casi la storia naturale evolve verso una soluzione spontanea della deformità e solo in alcuni casi, e su consiglio ortopedico, esami radiografici o altri esami possono servire ad escludere condizioni patologiche che si presentano in modo simile.

Vie biliari

Un ulteriore esempio di variante della normale anatomia è rappresentato da reperti ecografici di dilatazione delle vie biliari occasionali, "incidental", in bambini che erano stati in buona salute, liberi da problemi clinici o di laboratorio per almeno tre anni; questi aspetti facevano definire la dilatazione una "variante normale": nel lavoro di Lee et al dilatazioni inferiori a 7 mm, media $4,4 \pm 1,2$ mm, erano caratteristiche di varianti normali (56).

Cute

Varianti normali della cute del neonato

La pelle del neonato differisce da quella dell'adulto per lo spessore, che è solo il 40-60% di quello adulto, per le più deboli connessioni intercellulari e per una ridotta produzione di sudore (57). Sue alterazioni sono di frequente osservazione nel neonato, sono transitorie e/o fisiologiche e non richiedono alcuna terapia; tuttavia esse determinano preoccupazione non solo nei genitori ma possono indurre medici inesperti a diagnosi non appropriate e a conseguenti interventi terapeutici non opportuni e dannosi. Le più comuni varianti dovute a fenomeni vascolari transitori sono la "cute arlecchino" e la cutis marmorata. La prima consiste in un cambiamento di colore della pelle quando il bambino giace su un fianco, con eritema della parte declive e pallore dell'emilato controlaterale, con il confine tra le due aree sulla linea mediana della fronte, del torace, dell'addome, e con eritema agli arti declivi e pallore dei due controlaterali; può durare da 30 secondi a diversi minuti e si risolve o con il pianto o con l'attività muscolare; si osserva fino al 10% dei neonati e la prevalenza è probabilmente sottostimata perché il neonato è vestito. La causa risiederebbe nell'immaturità del centro ipotalamico che controlla

la dilatazione dei vasi periferici (58). La cutis marmorata è caratterizzata da chiazze reticolari della cute, simmetriche al tronco e agli arti, e rappresenta una risposta vascolare al freddo.

Le macchie color salmone, rosa pallido, presenti alla glabella, alla nuca, alle palpebre e al labbro superiore fino al 30-40% dei neonati, sono causate da dilatazione isolata di capillari. Quelle nucali sarebbero più frequenti in figli di donne di età superiore a 35 anni (59).

Anomalia della pigmentazione sono le macchie mongoliche, il più chiaro esempio di differenza etnica riguardo la prevalenza; essa, infatti, dal 14% in Francia (60), e dal 25% in Australia (57), aumenta all'84,7% in India (61) e al 100% in Thailandia (62). Tale variabilità è stata confermata in popolazioni multiethniche quale quella degli USA, dove *Jacobs e Walton* (63) trovarono una prevalenza del 95% nei neri, 81,5% nei neonati di origini asiatiche e solo il 9,6% nei bianchi. Le macchie mongoliche sono causate da melanociti migrati dalla cresta neurale e arrestati nel derma, e la loro scomparsa o attenuazione può richiedere anche anni.

Infine va ricordata la melanosì pustolosa del neonato, caratterizzata da pustole lacerate con collareto e fondo iperpigmentato che possono durare anche mesi.

Variante normale è anche l'ittero fisiologico del neonato che compare tra 2° e 3° giorno e si risolve in una settimana.

Vere eruzioni cutanee sono rappresentate dall'iperplasia delle ghiandole sebacee e dall'acne, specie al dorso del naso, dall'eritema tossico del neonato, dai "grani di miglio" (milia), dalla miliaria cristallina e dalla miliaria rubra. La prevalenza può variare in bassa all'etnia, all'età gestazionale, al peso alla nascita, e ad alcune variabili materne (età; assunzione di farmaci, grado di parità, etc). La prevalenza dell'iperplasia ghiandola sebacea con o senza acne varia dal 42,6% in USA (64), al 78% in Thailandia (65), all'89% in India (59; 60). L'eritema tossico del neonato è la più frequente eruzione maculo-papulo-pustolosa del neonato sano, a termine con peso appropriato; la sua prevalenza varia dal 40 al 70% (56). Le macule compaiono al 2°-3° giorno di vita, hanno un diametro di 2-3 mm e evolvono in pustole ognuna circondata da eritema, alla faccia, al tronco ai segmenti prossimali degli arti, e svaniscono in 5-7 giorni. I grani di miglio o "milia" sono perline bianche o gialle, di diametro di 1-2 mm, osservabili sino al 50% dei neonati sani e rappresentano ritenzione di cheratina nel derma; la loro prevalenza è di 8% dei neonati in USA e 29% in Australia. La miliaria invece è dovuta a ritenzione di sudore e può essere cristallina se superficiale, rubra se l'ostruzione della ghiandola sudoripara è più profonda; la prevalenza raggiunge il 40%.

Infine, un'altra frequente variante normale del neonato riguarda il cavo orale ed è rappresentato dai noduli di Bohn o perle di Epstein, autori che le descrissero rispettivamente nel 1866 e nel 1880 (66): sono piccole cisti bianche o bianco giallastre, con dimensioni da meno di 1 mm a 2-3 mm sul rafe mediano del palato, a livello del confine tra palato duro e molle, e sulle creste gengivali. La loro prevalenza è più alta in India e Thailandia, 71% e 89% rispettivamente, rispetto a USA e Australia, 64 e 56%.

Varianti normali della cute dei genitali esterni maschili

La più comune variante cromatica osservata all'esame obiettivo dei genitali maschili è l'iperpigmentazione del rafe mediano di pene e scroto; meno frequenti le "macchie bianche di Bier" sulla cute del pene.

Le lesioni che più comunemente inducono ad un consulto dermatologico sono le papule perlacee del glande (Pearly penile Papules), osservabili nel 14-48% della popolazione maschile, specie in età giovanile; sono gruppi di papule giallo-roseo o giallastre distribuite lungo la circonferenza del solco balanico che, all'esame istologico, risultano essere angiofibromi.

Altre lesioni "varianti normali" sono l'iperplasia delle ghiandole sebacee a livello del prepuzio, e l'angiocheratoma della cute scrotale costituito da papule piccole, dal diametro di 1-3 mm e di color rosso-ciliegia.

Tutte queste lesioni danno solo un disagio cosmetico oppure sono causa di venereofobia, per cui a volte il soggetto ne chiede l'ablazione (67).

Varianti elettrofisiologiche

Elettrocardiogramma

Già nel 1959 Goldman (68) denunciava il fatto che una errata interpretazione delle varianti normali dell'ECG poteva portare ad una sconsiderata diagnosi di cardiopatia con conseguente "invalidità cardiaca" del soggetto coinvolto. Ancora oggi diagnosi sbagliate e interventi terapeutici non necessari possono essere fondati su una variante normale dell'ECG non riconosciuta come tale; diversamente dai tracciati elettrocardiografici patologici, le varianti normali di ECG possono essere descritte come "modelli elettrocardiografici che non sono associati a sintomi tipici, né correlati con specifici reperti clinici e anatomici, né, infine, sono legati all'azione di farmaci" (69). Esempio di variante normale tipica dell'età pediatrica è l'onda T bifida, osservata da Calabrò et al. (70) nel 18,3% di 604 bambini sani, nelle derivazioni V2 e V3, soprattutto tra l'età di 5 e 8 anni. Di essi nel 46,4% solo in derivazione V2, 4,6% in V3 e nel 45,4% dei casi in entrambe le derivazioni. In tutti il cuore era sano, l'intervallo QTc era normale e in nessuno degli adulti di controllo era presente questa onda bifida.

Un'altra sfida frequente in clinica, in particolare per il pediatra adolescentologo e per il cardiologo, è il cuore d'atleta. All'esame obiettivo dell'adolescente atleta il pediatra rileva una bradicardia, tuttavia il tracciato ECGrafico può evidenziare anche blocco di branca destra incompleto, una ipertrofia del ventricolo sinistro, oppure una ripolarizzazione precoce e cambiamenti dell'onda T come l'inversione, che può essere scambiata per una ischemia della parete anteriore. Nel 2012 esperti in medicina dello sport e in cardiologia dello sport sono convenuti in Seattle, Washington, per definire gli standards attuali per la corretta interpretazione degli ECG degli atleti (71).

Elettroencefalogramma

Le varianti normali EEGrafiche si definiscono come "ritmi o onde che simulano anomalie interictali o ictali imitando anomalie epilettogene". È fondamentale nella pratica elettroencefalografica conoscere le caratteristiche più importanti di ciascuna di queste varianti per evitare che esse siano confuse con attività cerebrali anormali (72). Queste varianti possono classificarsi nelle seguenti quattro categorie (73): modelli ritmici; modelli epilettiformi; onde lambda e lambdaoidee; varianti età-dipendenti. Sono molto comuni nei bambini e negli adolescenti, anche se non esclusive di queste età, e si osservano con maggiore frequenza, con le manovre di attivazione, durante la sonnolenza, il sonno e al risveglio. Esempi di onde varianti normali, che possono essere confuse con l'epilessia, sono, tra gli altri, le onde acute occipitali, positive e transitorie, l'ipersincronia ipnagogica e le punte sporadiche del sonno benigne (72).

Conclusioni

La ricerca in letteratura di varianti normali dimostra che esse si incontrano frequentemente nella pratica sia in Pediatria Generale che in Pediatria Specialistica. La possibilità che una manifestazione clinica sia una variante normale va tenuta presente nella diagnosi differenziale virtualmente di tutte le patologie di ogni organo e apparato, e nella valutazione della crescita e dello sviluppo. Esse possono costituire una pietra d'inciampo che il clinico può urtare nel percorso diagnostico sia per le conseguenze di natura psicologica ed emotiva, che possono ingiustificatamente sconvolgere una famiglia, che per il rischio di medicalizzare condizioni fisiologiche e comunque non dannose né evolutive, e promuovere inopportuni trattamenti farmacologici o di altra natura con il solo risultato di un rischio non giustificato di effetti collaterali.

Bibliografia

1. Di Maio S. Le varianti normali, possibili pietre d'inciampo nel percorso clinico assistenziale dall'infanzia all'adolescenza (Parte prima). Riv Ital Med Adolesc. 2015; 13:5-12.
2. Dickerman Z, Loewinger J, Laron Z. The pattern of growth in children with constitutional tall stature from birth to 9 years. A longitudinal study. Acta Paediatr Scand. 1984; 73:530-36.
3. Kolon TF, Patel RP, Huff DS Cryptorchidism: diagnosis, treatment, and long-term prognosis. Urol Clin North Am. 2004; 31:469-80.
4. Bae JJ, Kim BS, Chung SK. Long-term outcomes of retractile testis. Korean J Urol. 2012; 53:649-653.
5. Snodgrass W, Bush N, Holzen M, et al. Current referral patterns and means to improve accuracy in diagnosis of undescended testis. Pediatrics. 2011; 127:e382-e388.
6. Scorer CG. The incidence of incomplete descent of the testicle at birth. Arch Dis Child. 1956; 31:198-202.

7. Scorer CG. A treatment of undescended testicle in infancy. *Arch Dis Child*. 1957; 32:520-522.
8. Bingöl-Kolo lu M, Tanyel FC, Anlar B, et al. Cremasteric reflex and retraction of a testis. *J Pediatr Surg*. 2001; 36:863-67.
9. Agarwal PK, Diaz M, Elder JS. Retractable testis: is it really a normal variant? *J Urol*. 2006; 175:1496-99.
10. Stec AA, Thomas JC, DeMarco RT, et al. Incidence of testicular ascent in boys with retractile testes. *J Urol*. 2007; 178:1722-24.
11. Goede J, van der Voort-Doedens LM, Sijm M, et al. The volume of the retractile testes. *J Urol*. 2011; 186:2050-4.
12. Inan M, Aydinler CY, Tokuc B, et al. Prevalence of cryptorchidism, retractile testis and orchiopexy in school children. *Urol Int*. 2008; 80:166-71.
13. Wohlfahrt-Veige C, Boisen KA, Boas M, et al. Acquired cryptorchidism is frequent in infancy and childhood. *Int J Androl*. 2009; 32:423-28.
14. Rusnak SL, Wu HY, Huff DS, et al. The ascending testis and the testis undescended since birth share the same histopathology. *J Urol*. 2002; 168:2590-1
15. Eijsbouts SW, de Muink Keizer-Schrama SM, Hazebroek FW Further evidence for spontaneous descent of acquired undescended testes. *J Urol*. 2007; 178:1726-9.
16. Hack WW, van der Voort-Doedens LM, Goede J, et al. Natural history and long-term testicular growth of acquired undescended testis after spontaneous descent or pubertal orchidopexy. *BJU Int*. 2010; 106:1052-9.
17. van der Plas EM, Zijp GW, Froeling FM, et al. Long-term testicular volume after orchiopexy at diagnosis of acquired undescended testis. *J Urol*. 2013; 190:257-62.
18. La Scala GC, Ein SH. Retractable testes: an outcome analysis on 150 patients. *J Pediatr Surg*. 2004; 39:1014-7.
19. Keys C and Heloury Y. Retractable testes: a review of the current literature. *J Pediatr Urol*. 2012; 8:2-6.
20. Docimo SG, Silver RI, Cromie W The undescended testicle: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2000; 62:2037-44.
21. Finkelstein H and Meyer LF. Diseases of digestive system, Habitual and uncontrollable vomiting of infants, in: *Feer E Text-book of Pediatrics, First Edition in English translated and edited by J Parker Sedgwick and C Ahrendt Scherer*, 1922, JP Lippincot Company, Philadelphia and London, pag 325.
22. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997; 151:569-72.
23. Martin AJ, Pratt N, Kennedy JD, et al. Natural history and familial relationship of infant spilling at 9 year of age. *Pediatrics*. 2002; 109:1061-7.
24. Campanozzi A, Boccia G, Pensabene L, et al. Prevalence and natural history of gastroesophageal reflux: pediatric prospective survey. *Pediatrics*. 2009; 123:779-83.
25. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut*. 1999; 45(suppl 2):1160-8.
26. Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants: when and how to treat. *Paediatr drugs*. 2013; 15:19-27.
27. Scherer LD, Zikmund-Fisher BJ, Fagerlin A, et al. Influence of "GERD" label on parents' decision to medicate infants. *Pediatrics*. 2013; 131:839-45.
28. Smith CH, Israel DM, Sreiber R, et al. Proton pump inhibitors for irritable infants. *Can Fam Physician*. 2013; 59:153-6.
29. Berni Canani R, Cirillo P, Roggero P, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics*. 2006; 117:e817-e820.
30. Carey WB. The hazards of medicalizing variants of normal. *Pediatrics*. 2013; 131:991-2.
31. Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, et al. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called "colic". *Pediatrics*. 1954;14:421-33.
32. Radesky JS, Zuckerman MD, Silverstein M, et al. Inconsolable infant crying and maternal postpartum depression symptoms. *Pediatrics*. 2013; 131:e1857-e1864.
33. Lucassen P. Colic in infants. *BMJ Clin Evid*. 2010 Feb 5;2010. pii: 0309.
34. Clifford TJ, Campbell MK, Speechley KN, et al. Sequelae of infant colic: evidence of transient infant distress and absence of lasting effects on maternal mental health. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156:1183-8.
35. Landgren K, Lundquist A, Hallström I. Remembering the chaos - But life went on and the wound healed. A four year follow-up with parents having had a baby with infantile colic. *The Open Nurs J*. 2012; 6:53-61.
36. Gelfand AA, Thomas KC, Goadsby PJ. Before headache. Infant colic as an early life expression of migraine. *Neurology*. 2012; 79:1392-6.
37. Miller J, Newell D. Prognostic significance of subgroup classification for infant patients with crying disorders: a prospective cohort study. *J Can Chiropr Assoc*. 2012; 56:40-48.
38. Pérez López-Fraile I, Bestué Cardiel M, Usón M, et al. Quistes de la glándula pineal: evolución clínica y radiológica. *Neurología*. 1997; 12:232-7.
39. Pu Y, Mahanlali S, Hou J, et al. High prevalence of pineal cyst in healthy adults demonstrated by high-resolution, noncontrast brain MR imaging. *Am J Neuroradiol*. 2007; 28:1706-9.
40. Schmidt F, Penka B, Trauner M, et al. Lack of pineal growth during childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80:1221-5.
41. Lacroix-Boudhrioua V, Linglart A, Ancel PY, et al. Pineal cysts in children. *Insights Imaging*. 2011; 2:671-8.
42. Schmidt F, Penka B, Trauner M, et al. Lack of pineal growth during childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80:1221-5.
43. Al-Holou WN, Maher CO, Muraszko KM, et al. The natural history of pineal cysts in children and young adults. *J Neurosurg Pediatr*. 2010; 5:162-6.
44. Barboriak DP, Lee P, Provenzale JM Serial MR imaging of pineal cysts: implications for the natural history and follow-up. *Am J Roentnegol*. 2001; 176:737-743.
45. Kaiser CL, Anaya-Ayala JE, Ismail N, et al. Unrecognized basilic vein variation leading to complication during basilic vein transposition arteriovenous fistula creation: case reported implications for access planning. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010; 39:627-9.
46. Gordon AC, Wright I, Pugh ND. Duplication of the superficial femoral vein: recognition with duplex ultrasonography. *Clin Radiol*. 1996; 51:622-4.
47. Dona E, Fletcher JP, Hughes TM, et al. Duplicated popliteal and superficial femoral veins: incidence and potential significance. *Aust N Z J Surg*. 2000; 70:438-40.

48. Dimmick SF, Faulder KC. Normal variants of the cerebral circulation at multidetector CT angiography. *RadioGraphics*. 2009; 29:1027-43.
49. Rubinstein D, Escott EJ, Hendrick LL. The prevalence and CT appearance of the levator claviculae muscle: a normal variant not to be mistaken for an abnormality. *Am J Neuroradiol*. 1999; 20:583-6.
50. Hershkowitz R. Prenatal diagnosis of isolated abnormal number of ribs. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 32:506-9.
51. Poh ACC, Peh WCG. *Clinics in diagnostic imaging (95)*. Singapore Med J. 2004; 45:140-144.
52. Stein JM, Cook TS, Simonson S, et al. Normal and Variant Anatomy of the wrist and hand on MRI. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2011; 19:595-608.
53. Limb D, Loughenbury PR. The prevalence of pseudoepiphyses in the metacarpals of the growing hand. *J Hand Surg Eur*. 2012; 37:678-81.
54. Santolaya JM, Delgado A. *Displasia de Dyggve-Melchior-Clausen*. In: *Displasias Oseas*, Salvat Editores, S.A. Barcelona 1988, pagg. 482-490.
55. Cigala F, Sadile F, Iammarrone CS. *Ortopedia*. In: *Principi N, Rubino A, Vierucci A, curatori, Pediatria Generale e Specialistica*, Casa Editrice Ambrosiana, Rozzano, MI, 2012, pagg. 713-715.
56. Lee H-C, Yeung C-Y, Chang P-Y, et al. Dilatation of the biliary tree in children: sonographic diagnosis and its clinical significance. *J Ultrasound Med*. 2000; 19:177-82.
57. Rivers JK, Frederiks EN, Dibdin CA. Prevalence survey of dermatoses in the Australian neonate. *J Am Acad Dermatol*. 1990; 23:77-81.
58. O'Connor NR, McLaughlin MR, Ham P. Newborn Skin: Part I. Common rashes. *Am Fam Physician*. 2008; 77:47-52.
59. Boccardi D, Menni S, Ferraroni M, et al. Birthmarks and transient skin lesions in Newborns and their relationship to maternal factors: a preliminary report from northern Italy. *Dermatology*. 2007; 215:53-58.
60. Prigent F, Vige P, Martinet C. Cutaneous lesions during the 1st week of life in 306 consecutive newborn infants. *Ann Dermatol Venereol*. 1991; 118:697-9.
61. Haveri FTTS, Inamadar AC. A cross-sectional prospective study of cutaneous lesions in newborn. *ISRN Dermatology* 2014; art.ID360590.
62. Chaithirayanon S, Chunaras A. A survey of birth marks and cutaneous skin lesions in newborns *J Med Assoc Thai*. 2013; 96 (Suppl1) S49-53.
63. Jacobs AH, Walton RG. The incidence of birth marks in the neonate. *Pediatrics*. 1976; 58:218-22.
64. Kanada KN, Merin MR, Munden A, et al. A prospective study of cutaneous findings in newborns in United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *J Pediatr*. 2012; 161:240-5.
65. Chaithirayanon S, Chunaras A. A survey of birth marks and cutaneous skin lesions in newborns. *J Med Assoc Thai*. 2013; 96 (Suppl1) S49-53.
66. Jorgenson RJ, Shapiro SD, Salinas CF. Intraoral findings and anomalies in neonates. *Pediatrics*. 1982; 69:577-82.
67. Michajlowski I, Sobianek M, Michajlowski J, et al. Normal variants in patients consulted in the Dermatology Clinic for lesions of the male external genitalia CEJU. 2012; 65:17-20
68. Goldman MF. Normal variants in the electrocardiogram leading to cardiac invalidism. *Am Heart J*. 1959; 59:71-7.
69. Gertsch M. The normal ECG and its (normal) variants In: *The ECG. A two step approach to diagnosis*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2004; chapter 3, pagg.19-44.
70. Calabrò MP, Barberi I, La Mazza A, et al. Bifid T waves in leads V2 and V3 in children: a normal variant. *Ital J Pediatr*. 2009; 35:17-21
71. Drezner JA, Ackerman MJ, Anderson J, et al. Electrocardiographic interpretation in athletes: the "Seattle Criteria". *Br J Sports Med*. 2013; 47:122-4.
72. Santoshcumar B, Chong JJ, Blume WT, et al. Prevalence of benign epileptiform variants. *Clin Neurophysiol*. 2009; 120:856-61.
73. Merengue-Sánchez MJ, Gutiérrez-Manjarrez F, Senties-Madrid H, et al. Variantes normales o de significado incierto en el electroencefalograma. *Rev Neurol*. 2012; 54:435-44.

Ringraziamenti

L'Autore ringrazia il dottor Vincenzo de Sanctis per i preziosi consigli durante la stesura del testo

Corrispondenza:

Dr. Salvatore Di Maio

Via degli Aranci, 59 - Sorrento 80067

Tel. 081 8785552 - Tel. mobile 339 8188758

Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue [†]
-------------------	--	--	--	--	--	---

* In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. [‡] Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. [†] Il significato clinico non è noto. [†] Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita.

Studi clinici nella PWS.

Tabella 5. Trattamento a lungo termine e miglioramento della composizione corporea in bambini con disturbi dell'accrescimento dovuti a sindrome di Prader-Willi

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia [†]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso		Parestesia [‡] , Iperensione endocranica benigna				
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia [‡] , Mialgia [‡]				Rigidità muscoloscheletrica [‡]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema periferico [‡]				Reazione in sede d'iniezione [‡]
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue [†]

* In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. [‡] Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. [†] Il significato clinico non è noto. [†] Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita.

Studi clinici in adulti con GHD.

Tabella 6. Terapia sostitutiva in adulti con deficit di ormone della crescita

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso		Parestesia [‡] , Sindrome del tunnel carpale				Iperensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia [‡]	Mialgia [‡] , Rigidità muscoloscheletrica [‡]				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico [‡]					Reazione in sede d'iniezione [‡]
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue [†]

* In genere, questi effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. [‡] Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. [†] Il significato clinico non è noto.

Descrizione di reazioni avverse selezionate. Riduzione dei livelli sierici di cortisolo. È stato osservato che la somatropina riduce i livelli di cortisolo nel siero, eventualmente agendo sulle proteine di trasporto o aumentando la clearance epatica. La rilevanza clinica di questi dati potrebbe essere limitata. Tuttavia, la terapia di sostituzione corticosteroidica deve essere ottimizzata prima di iniziare il trattamento. **Sindrome di Prader-Willi.** Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi rari di morte improvvisa in pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi trattati con somatropina, ma non è stata dimostrata alcuna correlazione causale. Leucemia. Casi (rari o molto rari) di leucemia sono stati segnalati in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina e inclusi nell'esperienza post-marketing. Tuttavia, non vi sono evidenze di un aumento del rischio di leucemia in assenza di fattori predisponenti, come una radioterapia del cervello o del capo. Scivolamento dell'epifisi femorale prossimale e malattia di Legg-Calvé-Perthes. Lo scivolamento dell'epifisi femorale prossimale e la malattia di Legg-Calvé-Perthes sono stati segnalati in bambini trattati con GH. Lo scivolamento dell'epifisi femorale prossimale si manifesta più frequentemente in caso di disturbi endocrini e la malattia di Legg-Calvé-Perthes è più frequente in caso di bassa statura. Non è peraltro noto se queste due patologie siano o non siano più frequenti in caso di trattamento con somatropina. Una diagnosi di questo tipo deve essere tenuta in considerazione nei bambini con fastidio o dolore all'anca o al ginocchio. Altre reazioni avverse al farmaco. Altre reazioni avverse al farmaco possono essere considerate effetti di classe della somatropina, come una possibile iperglicemia dovuta a ridotta sensibilità all'insulina, livelli ridotti di tiroxina libera e ipertensione endocranica benigna. Segnalazione delle reazioni avverse sospette. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/risponsabili. **4.9 Sovradosaggio. Sintomi.** Il sovradosaggio acuto può comportare una iniziale ipoglicemia e successivamente una iperglicemia. Il sovradosaggio a lungo termine può provocare sintomi in linea con i noti effetti da eccesso di ormone della crescita. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi e analoghi, codice ATC: HO1AC01. Omnitrope è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. **Meccanismo d'azione.** La somatropina è un potente ormone metabolico, molto importante per il metabolismo dei lipidi, dei carboidrati e delle proteine. Nei bambini con un deficit della secrezione endogena di ormone della crescita, la somatropina stimola la crescita lineare e aumenta la velocità di crescita. Negli adulti, come pure nei bambini, la somatropina mantiene normale la composizione dell'organismo aumentando la ritenzione dell'azoto, stimolando la crescita del muscolo scheletrico e mobilizzando il grasso corporeo. Il tessuto adiposo viscerale è particolarmente sensibile alla somatropina. La somatropina non solo aumenta la lipolisi, ma riduce anche l'accumulo dei trigliceridi nei depositi di grasso corporeo. La somatropina aumenta le concentrazioni sieriche di IGF-1 (fattore di crescita insulino-simile I) e di IGFBP3 (proteina di legame del fattore di crescita insulino-simile III). Inoltre sono state dimostrate le seguenti azioni. **Effetti farmacodinamici. Metabolismo dei lipidi.** La somatropina attiva i recettori del colesterolo LDL e influisce sul profilo dei lipidi sierici e delle lipoproteine. In generale si è osservato che la somministrazione di somatropina ai pazienti affetti da deficit dell'ormone della crescita riduce l'LDL nel siero e l'apolipoproteina B; si può osservare anche una riduzione del colesterolo sierico totale. **Metabolismo dei carboidrati.** La somatropina aumenta i valori insulinemici mantenendo invariati quelli della glicemia a digiuno. I bambini con ipopituitarismo possono presentare episodi di ipoglicemia a digiuno che vengono annullati dalla terapia con somatropina. **Metabolismo dei liquidi e dei minerali.** Il deficit dell'ormone della crescita è associato alla riduzione del plasma e dei volumi extracellulari. Entrambi aumentano rapidamente dopo il trattamento con somatropina. La somatropina induce la ritenzione di sodio, potassio e fosforo. **Metabolismo osseo.** La somatropina stimola il turnover del tessuto scheletrico. La somministrazione di somatropina a lungo termine ai pazienti con deficit dell'ormone della crescita e osteopenia determina un aumento della densità minerale ossea in particolare nei siti di carico. **Capacità fisica.** La forza muscolare e l'attività fisica migliorano dopo un trattamento a lungo termine con somatropina. La somatropina aumenta anche la gittata cardiaca, ma non è ancora noto il meccanismo alla base di questo fenomeno, cui potrebbe contribuire una riduzione delle resistenze vascolari periferiche. **Efficacia e sicurezza clinica.** Nelle sperimentazioni cliniche su bambini/adolescenti di bassa statura nat piccoli per l'età gestazionale (SGA), sono state somministrate dosi di 0,033 e 0,067 mg/kg di peso corporeo/die sino al raggiungimento della statura finale. In 56 pazienti che sono stati trattati senza interruzione e che hanno raggiunto (o quasi) la statura definitiva, la differenza media rispetto alla statura iniziale è stata di +1,90 SDS (0,033 mg/kg di peso corporeo/die) e +2,19 SDS (0,067 mg/kg di peso corporeo/die). I dati di letteratura su bambini/adolescenti SGA non trattati, senza un iniziale recupero spontaneo,

suggeriscono una crescita tardiva di 0,5 SDS. I dati di sicurezza a lungo termine sono ancora limitati. **5.2 Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento.** La biodisponibilità della somatropina somministrata per via sottocutanea è approssimativamente dell'80% sia nei soggetti sani che nei pazienti con deficit dell'ormone della crescita. Una dose sottocutanea di 5 mg di Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile somministrata a soggetti adulti sani, da luogo a valori plasmatici di C_{max} e t_{max} pari a $52 \pm 19 \mu\text{g/l}$ e $3,7 \pm 1,2$ ore, rispettivamente. **Eliminazione.** L'emivita media terminale della somatropina, dopo somministrazione endovenosa in soggetti adulti con deficit di ormone della crescita è di circa 0,4 ore. Comunque, dopo somministrazione sottocutanea di Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile, si raggiunge una emivita di 2,76 ore. La differenza osservata è probabilmente dovuta ad un lento assorbimento dal sito di iniezione a seguito di una somministrazione sottocutanea. **Popolazioni particolari.** La biodisponibilità assoluta della somatropina sembra essere simile sia nei maschi che nelle femmine dopo somministrazione sottocutanea. Sono insufficienti o carenti le informazioni relative alla farmacocinetica della somatropina nelle popolazioni geriatrica e pediatrica, nelle diverse razze e nei pazienti con insufficienza renale, epatica o cardiaca. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Negli studi con Omnitrope relativi alla tossicità subacuta e tollerabilità locale, non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti. In altri studi con la somatropina relativi alla tossicità generale, tollerabilità locale e tossicità riproduttiva non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti. Con le somatropine, gli studi di genotossicità *in vivo* ed *in vitro* sulle mutazioni geniche e l'induzione di aberrazioni cromosomiche sono risultati negativi. È stata osservata un'aumentata fragilità cromosomica in uno studio *in vitro* su linfociti di pazienti trattati con somatropina a lungo termine e successivo all'aggiunta di un medicinale radiomimetico come la bleomicina. Il significato clinico di tale osservazione non è chiaro. In un altro studio con la somatropina, non è stato rilevato alcun aumento delle anomalie cromosomiche nei linfociti di pazienti che erano stati trattati con somatropina per lunghi periodi. **6. INFORMAZIONI FARMACUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** Sodio fosfato dibasico epatidato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio cloruro, poloxamer 188, fenolo, acqua per preparazioni iniettabili. **6.2 Incompatibilità.** In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. **6.3 Periodo di validità.** 2 anni. **Periodo di validità dopo il primo uso.** Dopo il primo uso, la cartuccia deve rimanere nella penna ed essere conservata in frigorifero (2 °C - 8 °C) fino ad un massimo di 28 giorni. Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare. Conservare nella penna originale per proteggere il medicinale dalla luce. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione. Cartuccia chiusa.** Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Per le condizioni di conservazione del medicinale durante il periodo di utilizzo, vedere paragrafo 6.3. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** 1,5 ml di soluzione in una cartuccia (vetro di tipo I incolore) con stantuffo e un anello blu su un lato (bromobutile siliconato), un disco (bromobutile) e una capsula di chiusura (alluminio) sull'altro lato. La cartuccia in vetro è irreversibilmente incorporata in un contenitore trasparente e collegata a un meccanismo in plastica con una barra filettata a un'estremità. Confezioni da 1, 5 e 10. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile è una soluzione sterile e pronta per l'uso per iniezione sottocutanea fornita in una cartuccia di vetro. Questa preparazione è intesa per un multiuso. Deve essere iniettata solo con SurePul 15, un dispositivo per iniezione specificamente realizzato per l'uso di Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile. Deve essere iniettata con aghi per penna sterili, monouso. I medici o altri operatori sanitari qualificati forniranno le istruzioni e un addestramento adeguato sull'uso corretto delle cartucce di Omnitrope e della penna ai pazienti e a coloro che li assistono. La descrizione generale del processo di ricostituzione e somministrazione è riportata di seguito. Per il caricamento della cartuccia, per l'inserimento dell'ago per iniezione e per la somministrazione, si devono seguire le istruzioni del produttore su ogni penna. 1. Lavare le mani. 2. Se la soluzione fosse torbida o contenesse depositi non deve essere utilizzata. Il contenuto deve essere limpido e incolore. 3. Disinfettare la membrana in gomma della cartuccia con un batuffolo di cotone disinfettante. 4. Porre la cartuccia nell'iniettore SurePul 15 seguendo le istruzioni fornite con la penna. 5. Disinfettare il sito d'iniezione con un tampone imbevuto di alcool. 6. Somministrare la dose corretta per iniezione sottocutanea utilizzando un ago sterile per la penna. Rimuovere l'ago dalla penna ed eliminarlo in accordo con le normative locali. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Sandoz GmbH - Biochemiestrasse 10 - A-6250 Kundl - Austria. **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** EU/1/06/332/010. EU/1/06/332/011. EU/1/06/332/012. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data della prima autorizzazione: 12 aprile 2006. Data del rinnovo più recente: 12 aprile 2011. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** 02/2015.

Una partita di calcetto (quasi) fatale...

Giuseppe Raiola¹, Federica Altomare², Maria Novella Pullano²,
Valentina Talarico², Massimo Barreca¹,
Domenico Salerno³, Maria Concetta Galati⁴

¹ U.O di Pediatria, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio" - Catanzaro.

² Cattedra di Pediatria - Università "Magna Graecia" - UMG-Catanzaro.

³ U.O di Chirurgia Pediatrica, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio" - Catanzaro.

⁴ U.O di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio" - Catanzaro.

Introduzione

La sepsi rappresenta una delle principali cause di mortalità e morbilità in età pediatrica, di solito secondaria ad infezioni primitive della cute e dei tessuti molli. La sindrome dello shock tossico (TSS) è una condizione clinica severa, mediata da tossine che agendo da superantigeni riescono a bypassare il normale processo di riconoscimento antigenico, con conseguente espansione finale delle cellule TV-β2. Si determina così, un'anomala cascata citochinica in grado di determinare in primis un quadro di disfunzione endotelio-coagulativo, seguito da una progressiva compromissione multi-organo. Riportiamo di seguito un caso di sepsi severa, innescata da un infiltrato flogistico localizzato all'arto inferiore, associato a scompenso cardiaco transitorio e sindrome citolitica acuta mista.

Caso clinico

M. di 16 anni, giungeva alla nostra osservazione per la comparsa improvvisa da circa 36 ore di febbre elevata con brivido (T_{max} : 40°C), associata a vomito ripetuto, alvo diarroico ed episodio lipotimico; già in terapia domiciliare con amoxicillina e acido clavulanico. Veniva riportato gonfiore e lieve dolenzia alla palpazione a carico del terzo medio della tibia sinistra, quattro giorni prima, a seguito di un trauma accidentale avvenuto 15 giorni prima durante una partita di calcetto. Successivamente comparivano: ingravescente difficoltà alla deambulazione, mialgie diffuse, prostrazione fisica e progressivo scadimento delle condizioni generali. All'ingresso le condizioni generali erano scadute con febbre elevata (39.5°C), astenia e irritabilità. PA: 80/40 mmHg, FC: 140 bpm, SatO₂: 98%, tempo di refill < a 2 sec. La cute appariva calda al termotatto con rash scarlattiniforme a carico del tronco e segno della mano gialla, subittero sclerale, iperemia faringea con lieve essudato sui pilastri tonsillari. Importante disidratazione: le mucose erano pallide e asciutte, lingua impaniata, diuresi contratta. Il restante esame obiettivo risultava nella norma. A carico del terzo medio della gamba sinistra, era presente un'area cellulitica dolente alla palpazione, nel cui contesto

Riassunto

La sindrome da shock tossico (TSS) è una severa malattia sistemica, ad eziopatogenesi ancora non del tutto chiarita, causata da cocchi Gram positivi (*S.aureus* e *S.pyogenes*) produttori di esotossine, in grado di indurre una complessa alterazione della risposta infiammatoria specifica antigene-mediata, con conseguente coinvolgimento multiorgano. Un ragazzo di 16 anni giungeva alla nostra attenzione per febbre elevata, vomito, diarrea, ittero e mialgie diffuse. I sintomi erano comparsi a seguito di un trauma a carico della tibia sinistra avvenuta circa 15 giorni prima, durante una partita di calcio. All'ingresso: condizioni generali scadute, disidratazione, febbre elevata, astenia, irritabilità, subittero sclerale, iperemia faringea. A carico del terzo medio della gamba sinistra era presente un'area cellulitica dolente alla palpazione, nel cui contesto si apprezzava piccola escara di circa 1 cm di diametro. Gli esami ematochimici documentavano una spiccata leucocitosi neutrofila con indici di flogosi elevati; le transaminasi, gli indici di colestasi e di funzionalità renale, la coagulazione risultavano alterati. Nell'ipotesi di una iperpiressia di natura settica, innescata verosimilmente da un'infezione primitiva localizzata alla gamba, veniva intrapresa terapia antibiotica a largo spettro con Teicoplanina e Carbapenemico. Nonostante la terapia antibiotica il quadro clinico peggiorava in poche ore: permanevano iperpiressia, ipotensione e mialgie diffuse; comparivano oligoanuria, sensorio obnubilato, crisi dispnoiche con desaturazione, tempo di refill aumentato, cute fredda e itterica, polsi iposfigmici, perdita di feci liquide. I dati laboratoristici mostravano una iniziale insufficienza renale, uno scompenso glico-metabolico con segni di citolisi acuta. Si intraprendeva, quindi, un trattamento plurifarmacologico, di supporto cardiovascolare, emodinamico e reidratante, associato ad uno stretto monitoraggio dei parametri vitali e laboratoristici che, solo dopo 48 ore iniziavano a migliorare, ma compariva un quadro clinico ed ecografico suggestivo per miocardite. Per il persistere della sintomatologia dolorosa e dell'impotenza funzionale dell'arto, si rendeva necessario drenaggio chirurgico eco-guidato della lesione cutanea, con beneficio. Nei giorni successivi si assisteva ad un ulteriore miglioramento del quadro clinico-laboratoristico con negativizzazione degli indici di flogosi, completa normalizzazione dei diametri delle camere cardiache e della cinesia segmentaria e globale del ventricolo sinistro (FE 64%). In conclusione, una TSS può essere sospettata sulla base di criteri essenzialmente clinici e probabilistici, la diagnosi di infezione non richiede necessariamente la positività degli studi culturali, è sufficiente una sindrome clinica associata ad alta probabilità di infezione. Il nostro caso sottolinea come la TSS vada sempre considerata di fronte ad un infiltrato flogistico cutaneo localizzato, in presenza di iperpiressia.

Parole chiave: Sindrome da shock tossico, sepsi, iperpiressia, infiltrato cutaneo.

An (almost) fatal soccer match...

Summary

The toxic shock syndrome (TSS) is a severe systemic disease whose pathogenesis is still not fully understood. It is caused by exotoxin-producing Gram-positive bacteria (*S. aureus* and *S. pyogenes*) capable of inducing a complex alteration in the specific antigen-mediated inflammatory response, resulting in multi-organ involvement. A 16 year old boy came to our attention for high fever, vomiting, diarrhea, jaundice and diffuse myalgia. The symptoms developed after trauma to the left tibia during a soccer match 15 days earlier. On admission the patient's general condition was poor, and he showed signs of dehydration, high fever, fatigue, irritability, jaundice and pharyngitis. On the middle third of the left leg, there was an area of cellulitis tender on palpation, with a small slough of approximately 1 cm in diameter. Blood tests showed a marked neutrophilic leukocytosis with elevated inflammatory markers; the liver enzymes, cholestasis indices, renal function and clotting factors were altered. We started broad spectrum antibiotic therapy with teicoplanin and carbapenem, suspecting sepsis secondary to the leg infection. Despite antibiotic treatment, the clinical picture worsened in a few hours: there was persistent hyperpyrexia, hypotension and myalgia, with developing cloudy sensorium, cold icteric skin, oligoanuria, dyspnea with oxygen desaturation, increased refill time, and diarrhea. The laboratory data showed incipient renal failure, glyco-metabolic alterations and signs of acute cytotoxicity. Therefore, we started multi-pharmacological treatment with cardiovascular, hemodynamic and rehydration support. After 48 hours, vital signs and laboratory values began to improve, but the clinical picture and echocardiogram suggested myocarditis. Because of the persistence of lower limb pain with walking difficulties we performed echo-guided drainage of the leg lesion, which was beneficial. Over the following days the clinical and laboratory status improved with complete normalization of the cardiac chambers and left ventricle (FE 64%). The TSS and Streptococcal TSS (STSS) may be suspected on the basis of clinical criteria. The diagnosis does not necessarily require positive cultures; a clinical syndrome associated with a high probability of infection is sufficient. Our case highlights that is very important to suspect TSS when a patient has simultaneous hyperpyrexia and a significant inflammatory lesion of the skin.

Key words: Toxic shock syndrome, endotoxins, septic shock, hyperpyrexia, skin infiltrate.

si apprezzava piccola escara di circa 1 cm di diametro. (Figura 1). La cute sovrastante appariva iperemica, calda al tatto e lucida con edema dei tessuti contigui e limitazione funzionale dell'arto. Gli esami ematochimici documentavano una spiccata leucocitosi neutrofila (GB:22.200, neutrofilii: 93,5%) con indici di flogosi elevati (PCR: 259 mg/L, VES: 21 mm/h, Pct: >200 ng/ml, ferritina 651 ng/dl). Transaminasi, indici di colestasi, di funzionalità renale e coagulazione risultavano alterati (bilirubina totale 4.12 mg/dL: diretta 0.52 mg/dL, indiretta 3.60 mg/dl, azotemia: 87 mg/dl, creatinina: 3,9 mg/dl; PT 33.1% (INR 2.10), aPTT 41 sec, fibrinogeno 597 mg%, antitrombina III 65.4%, D-dimero: 4.57 mg/L). L'EGA mostrava acidosi metabolica iponatriemica. Le indagini strumentali eseguite in urgenza: TC cerebrale, Rx torace ed ecocolordoppler arti inferiori risultavano tutte negative. Il tracciato ECG mostrava tachicardia sinusale e blocco di branca dx incompleto.

La nostra ipotesi diagnostica deponesse per una iperpiressia di verosimile natura settica innescata dal focolaio primitivo localizzato alla gamba.

Sulla scorta della gravità del quadro clinico veniva prontamente intrapreso un trattamento infusionale reidratante unitamente alla terapia antipiretica e antibiotica per via parenterale nel sospetto di una sepsi (Teicoplanina -400 mg x 2/die e Carbapenemico ad ampio spettro -1 gr x 3/die). Dopo circa quattro ore dall'ingresso permanevano iperpiressia (39°C), ipotensione (70/45 mmHg) e mialgie diffuse. Nonostante la terapia infusionale compariva oligoanuria con conseguente necessità di cateterizzazione. Si decideva, pertanto, di intraprendere terapia con una cefalosporina di III generazione ad ampio spettro ed idrocortisone. Nelle ore successive le condizioni cliniche peggioravano ulteriormente: sensorio obnubilato, crisi dispnoiche con desaturazione, tempo di refill aumentato, cute fredda e itterica, polsi iposfigmici, perdita di feci liquide. I dati laboratoristici mostravano insufficienza renale (azotemia: 106 mg/dl, creatinina: 4,2 mg/dl), ipofibrinogenemia

con aumento del D-dimero, scompenso glico-metabolico (glicemia: 155 mg/dl, acido urico: 8,90 mg/dl, amilasi totale: 151 U/L) con segni di citolisi acuta (CK: 1272 U/L, CK-MB: 141 U/L, GOT: 147 U/L, GPT: 95 U/L). Si provvedeva, pertanto, a trattamento di supporto cardiovascolare, emodinamico e reidratante, associato ad uno stretto monitoraggio dei parametri vitali e laboratoristici. Dopo 24-48 ore il quadro clinico andava progressivamente migliorando: riduzione della febbre, stabilizzazione dei parametri vitali (PA 110/60 mmHg, FC 90 bpm), ripresa della diuresi, quadro glico-metabolico e emogasanalitico stabile, indici di flogosi e di citolisi in riduzione.

Permanevano la sintomatologia dolorosa e i segni di flogosi a carico dell'arto inferiore sinistro, con limitazione funzionale.

Gli esami infettivologici (Enterovirus, Epstein-Bar, virus epatotrofici maggiori e minori) risultavano negativi così come gli esami colturali effettuati su sangue, feci e urine, e sulla lesione cutanea. Negativi anche il lipopolisaccaride endotossina e l'autoimmunità. Il controllo ecografico della lesione tibiale evidenziava raccolta ascessuale ossifluente con presenza di area cellulitica nel sottocute ed immagine di rarefazione ossea sottostante. Nel sospetto di un focolaio osteomielitico, si decideva di eseguire scintigrafia trifasica 99 m Tc che risultava nella norma.

L'ecocardiogramma mostrava aumento dei diametri del ventricolo sinistro con lieve riduzione degli indici di funzione sistolica globale (FE 50%), modesta dilatazione dell'atrio dx ed insufficienza tricuspidalica di grado moderato. Si associava, pertanto, una terapia con farmaci diuretici, inotropi positivi ed antiaggregante. In quinta giornata, per il persistere della sintomatologia dolorosa e dell'impotenza funzionale dell'arto si ricorreva ad un drenaggio chirurgico eco-guidato della lesione cutanea. Venivano evacuati circa 15 cc. di materiale sieropurulento (esame colturale negativo), con rilevante beneficio clinico per il paziente e progressivo recupero della mobilità.

Nei giorni successivi si assisteva ad un ulteriore miglioramento del quadro clinico-laboratoristico con negativizzazione degli indici di flogosi, completa normalizzazione dei diametri delle camere cardiache e della cinesi segmentaria e globale del ventricolo sinistro (FE 64%).

All'ultimo controllo clinico il ragazzo non presentava alcuna limitazione funzionale a carico dell'arto interessato; negativo il controllo ecocardiografico.

Dopo la dimissione il ragazzo è tornato a giocare a calcio.

Figura 2.

Lesione cutanea a carico del terzo medio della gamba sinistra.



Discussione

La sindrome da shock tossico (TSS) è una severa malattia sistemica, ad esordio improvviso ed eziopatogenesi ancora non del tutto chiarita, causata da cocchi Gram positivi, produttori di esotossine. (1, 2) Ceppi di *Staphylococcus aureus* di gruppo fagico 1 elaborano la TSS-T1-Toxic shock syndrome toxin ed alcuni ceppi di *Streptococcus pyogenes* producono almeno 2 esotossi-

ne correlate. Ciò determina una risposta infiammatoria inquadrabile in una sequenza patogenetica complessa e organica nota come "tempesta citochinica". Difatti un iniziale stimolo tossico avvia la produzione di TNF-1 e IL-1, 6, 8, 10, 12, 18 con conseguente adesione monocitaria all'endotelio; TNF-1 e IL-1 a loro volta determinano l'attivazione delle piastrine e l'aumentata produzione endoteliale di pro-coagulanti, che possono avviare fenomeni di microtrombosi, fino ad un quadro di franca coagulazione intravascolare disseminata (CID). La dilatazione dei vasi causata da radicali liberi, NO, istamina, prostaglandine, prostaciline e bradichinine contribuisce all'aumento della permeabilità vasale ai fluidi e alle molecole di basso peso; per processi particolarmente estesi può verificarsi trasudazione capillare, con allontanamento degli eritrociti e conseguente sanguinamento (3, 4).

Si distinguono quattro diversi quadri clinici:

- **Sindrome della risposta infiammatoria sistemica (SIRS):** processo infiammatorio non specifico conseguente a trauma e/o infezioni.
- **Sepsi:** SIRS associata a un'infezione sospetta o provocata, oppure a una sindrome clinica con alta probabilità di infezione.
- **Sepsi severa:** una sepsi con disfunzione d'organo.
- **Shock settico:** sepsi severa associata a segni di disfunzione cardiovascolare.

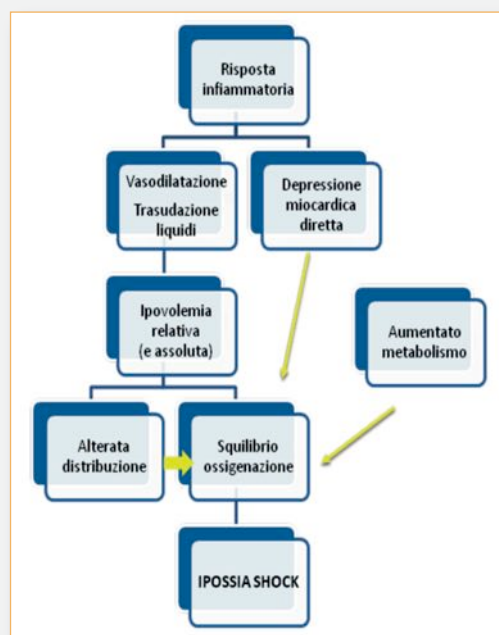
La sindrome da shock tossico da *S.pyogenes* (STSS) è definita come qualsiasi infezione da streptococco di gruppo A β -emolitico (SBHA), associata a shock e ad insufficienza d'organo (5, 6). Fattori di rischio per la sindrome da shock tossico da SBHA comprendono traumi minori, interventi chirurgici, infezioni virali e l'uso di FANS.

Una sindrome da shock tossico streptococcica causa più frequentemente sindrome da distress respiratorio, coagulopatia e danno epatico ed è più spesso causa di febbre, malessere e dolore grave nella sede di infezione dei tessuti molli. La sindrome è simile a quella causata da *S. aureus*, ma la mortalità è più elevata (da 20% a 60%). Inoltre, circa il 50% dei pazienti ha una batteriemia da *S. pyogenes* e il 50% ha una fascite necrotizzante (nessuna delle due si associa frequentemente a sindrome da shock tossico stafilococcica) (7, 8).

L'esordio è improvviso con febbre alta, brividi, malessere, vomito, diarrea, dolori addominali, cefalea e mialgie. Un esantema diffuso eritemato-maculare compare entro 24 ore e può essere associato ad iperemia della mucosa faringea, congiuntivali e vaginali. I sintomi spesso includono alterazioni della coscienza, oliguria e ipotensione, che nei casi più gravi può progredire fino allo shock e alla coagulazione intravascolare disseminata (Figura 2). Gli esami ematochimici spesso mostrano un interessamento multiorgano con alterazione degli indici di funzionalità epatica e renale e delle prove di coagulazione. Reperti comuni sono inoltre ipoprotidemia, ipocalcemia e iponatremia, espressioni dell'aumentata permeabilità vasale (4-6).

Figura 2.

Sequenza patogenetica in corso di shock settico.



La TSS e la STSS possono essere sospettate sulla base di criteri essenzialmente clinici e probabilistici, la diagnosi di infezione non richiede necessariamente la positività degli studi colturali o della reazione polimerasica a catena (PCR). Per confermare il sospetto di sepsi è sufficiente una sindrome clinica ad alta probabilità di infezione (febbre, tosse, ipossia, leucocitosi e/o infiltrati polmonari, oppure addome disteso) associata ad alterazione dei parametri ematologici (conta leucocitaria e piastrinica, indici di infezione: PCR, VES, PCT, interleuchine).

L'imaging dei tessuti molli ottenuta con RM o TC riesce spesso a localizzare le sedi di infezione (9, 10) (Tabella 1).

I pazienti vanno immediatamente avviati a cure intensive: terapia antibiotica, fluidoterapia e supporto circolatorio. Gli schemi terapeutici variano in base alla sede e alla severità dell'infezione, nonché a fattori individuali quali l'età, il sistema immunitario e la presenza di malattie preesistenti nell'ospite (11, 12). Il continuo monitoraggio della funzione renale, epatica, midollare e cardiopolmonare così come la sorveglianza metabolica e la terapia steroidica permettono di mantenere una pressione di perfusione sufficiente a scongiurare la disfunzione d'organo e risultano, pertanto, essenziali nel garantire un outcome favorevole.

La prognosi dipende fortemente dal tempestivo riconoscimento dei segni clinici, dal precoce monitoraggio emodinamico e metabolico e dal corretto controllo del focus infettivo, che deve essere a volte aggredito chirurgicamente (12).

Tabella 1.

Criteria clinici e di laboratorio
per la sindrome da shock tossico.

1. Febbre ($\geq 38.9^{\circ}\text{C}$)
2. Esantema maculare eritrodermico diffuso
3. Desquamazione cutanea dopo 1-2 settimane
4. Ipotensione arteriosa (≤ 90 mmHg)
5. Coinvolgimento di almeno 3 dei seguenti organi o sistemi:
 - Apparato gastrointestinale (vomito e/o diarrea)
 - Apparato muscolare (forti mialgie o CPK elevata)
 - Membrane mucose (iperemia vaginale, orofaringea o congiuntivale)
 - Reni (iperazotemia o ipercreatininemia)
 - Fegato (iperbilirubinemia, alterazioni delle transaminasi)
 - Sangue (piastrine $\leq 100000/\text{mmc}$)
 - SNC (disorientamento e/o alterazione della coscienza)
6. Negatività delle colture di sangue, liquor e secrezioni orofaringee e negatività della sierologia per leptospirosi, morbillo e Febbre delle Montagne Rocciose

Entrano in diagnosi differenziale con la TSS, la scarlattina, la sindrome di Reye, la sindrome della cute ustionata da stafilococco, la meningococcemia, la febbre delle Montagne Rocciose, la leptospirosi, le malattie virali esantematiche e la malattia di Kawasaki (MK). A tal proposito la TSS presenta diversi segni e sintomi in comune con la MK, difatti sul piano clinico una differenziazione tra le due sindromi è spesso complessa, raramente è possibile effettuare un isolamento colturale specifico.

In realtà entrambe le sindromi sottendono probabilmente un meccanismo patogenetico di tipo immunologico molto simile. Le manifestazioni cliniche della TSS, come già descritto, sono mediate da tossine che agiscono come "superantigeni" determinando un'abnorme attivazione linfocitaria.

Tale attivazione ed espansione dei V-beta2+ T linfociti è presente anche nella MK (13, 14).

Conclusioni

Nel nostro caso la malattia è esordita con un'inflammazione localizzata all'arto inferiore sinistro dove era presente piccola escara. Il ragazzo mostrava segni e sintomi aspecifici quali febbre ($T^{\circ} > 38.9^{\circ}\text{C}$), esantema maculare eritrodermico diffuso ed iperemia faringea unitamente a dati clinici e laboratoristici altamente suggestivi di una TSS (ipotensione arteriosa, vomito, sindrome citoliti-

ca acuta, D-dimero fortemente aumentato). In base alla particolare gravità clinica, è stata avviata terapia parenterale antibiotica combinata con buona risposta sul piano clinico e laboratoristico.

La storia clinica, caratterizzata dalla presenza di febbre unitamente al dato esclusivamente ecocardiografico di scompenso cardiaco ci ha fatto propendere per una miocardite post-infettiva acuta a prognosi positiva (15, 16).

L'innalzamento degli indici di citolisi può essere ricondotto ad una sindrome bioumorale determinata in maniera aspecifica da un'attivazione policlonale del sistema immune, nella quale si riconoscono elementi distinti di epatite settica e rhabdomiolisi (17). In corso di infezione sistemica grave può dunque, verificarsi un quadro di epatite acuta frequentemente, ma non obbligatoriamente, sintomatica, caratterizzata da un aumento marcato (≥ 10 volte il valore massimo della norma) degli enzimi epatici. Nel nostro paziente infatti erano presenti mialgie diffuse e subiterno sclerale, ciò farebbe propendere per una sindrome citolitica mista di natura tossi-infettiva quale manifestazione aspecifica e prodromica della sindrome settica conclamata.

Il caso clinico da noi osservato, quindi, sottolinea come la sindrome da shock tossico non richieda necessariamente positività degli studi colturali e debba essere sempre sospettata sulla base di criteri essenzialmente clinici e probabilistici; la diagnosi precoce e il conseguente sostegno farmacologico adeguato permettono di scongiurare una compromissione multiorgano probabilmente fatale (18).

Bibliografia

1. Long SS, Pickering LK, Prober C. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Edinburgh: Elsevier, 2012: pp 600-41.
2. Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th Edition Saunders- Elsevier 2011.
3. Reglinski M, Sriskandan S. *The contribution of group A streptococcal virulence determinants to the pathogenesis of sepsis*. *Virulence*. 2014; 5(1):127-36.
4. Henningham A, Barnett TC, Maamary PG, et al. *Pathogenesis of group A streptococcal infections*. *Discov Med*. 2012; 13:329-42.
5. Low DE. *Toxic shock syndrome: major advances in pathogenesis, but not treatment*. *Crit Care Clin*. 2013; 29:651-75.
6. *American Academy of Pediatrics. Severe invasive group A streptococcal infections: a subject review*. *Pediatrics*. 1998; 101:136-40.
7. Krishna V, Sankaranarayan S, Sivaraman RP, et al. *Streptococcal Toxic Shock Syndrome*. *Indian J Pediatr*. 2014; 81:946-8.
8. Gaines NN, Patel B, Williams EA, et al. *Etiologies of septic shock in a pediatric emergency department population*. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31:1203-5.
9. Smit MA, Nyquist AC, Todd JK. *Infectious shock and toxic shock syndrome diagnoses in hospitals, Colorado, USA*. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19:1855-8.

10. Baracco GJ, Bisno AL. Therapeutic approaches to streptococcal toxic shock syndrome. *Infect. Dis Rep.* 1999; 1:230-37.
11. Artigas A, Piccinni P. State of the art in the clinical treatment of endotoxic shock. *Blood Purif.* 2014; 37(Suppl 1):2-4.
12. Pérez DV, Jordan I, Esteban E, et al. Prognostic factors in pediatric sepsis study, from the spanish society of pediatric intensive care. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33:152-7.
13. Curtis N, Zheng R, Lamb JR, et al. Evidence for superantigen mediated process in Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 1995; 72:308-11.
14. Choi Y, Lafferty J, Clements J, et al. Selective expansion of T cells expressing V beta 2 in toxic shock syndrome. *J Exp Med.* 1990; 172:981-84.
15. Canter CE, Simpson KP. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era. *Circulation* 2014; 129:115-28.
16. Hsu DT, Canter CE. Dilated cardiomyopathy and heart failure in children. *Heart Fail Clin.* 2010; 6:415-32.
17. Watkins R, Vyas H. Toxic shock syndrome and streptococcal myositis: three case reports. *Eur J Pediatr.* 2002; 161:497-8.
18. Randolph AG, McCulloh RJ. Pediatric sepsis: Important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. *Virulence.* 2014; 5:179-89.

Corrispondenza:

Dr. Giuseppe Raiola

Viale Pio X

Tel 329 0285157 - Fax 0961-883118

E-mail: giuseppe.raiola57@gmail.com

7th
21-22-23-24 OTTOBRE 2015 CATANZARO ITALIA

JOINT MEETING
In pediatria e medicina dell'adolescenza
Sobre pediatria y medicina de la adolescencia

INFORMAZIONI SCIENTIFICHE

Presidente del Joint Meeting
Giuseppe Raiola

Comitato Scientifico
Massimo Barreca
Renato Cantaffa
Vito Antonio Clemente
Vincenzo De Sanctis
Maria Concetta Galati
Licia Pensabene
Giuseppe Raiola
Domenico Salerno

Comitato Organizzatore
Pasquale De Fazio
Maria Concetta Galati
Licia Pensabene
Giuseppe Raiola
Cristina Segura Garcia

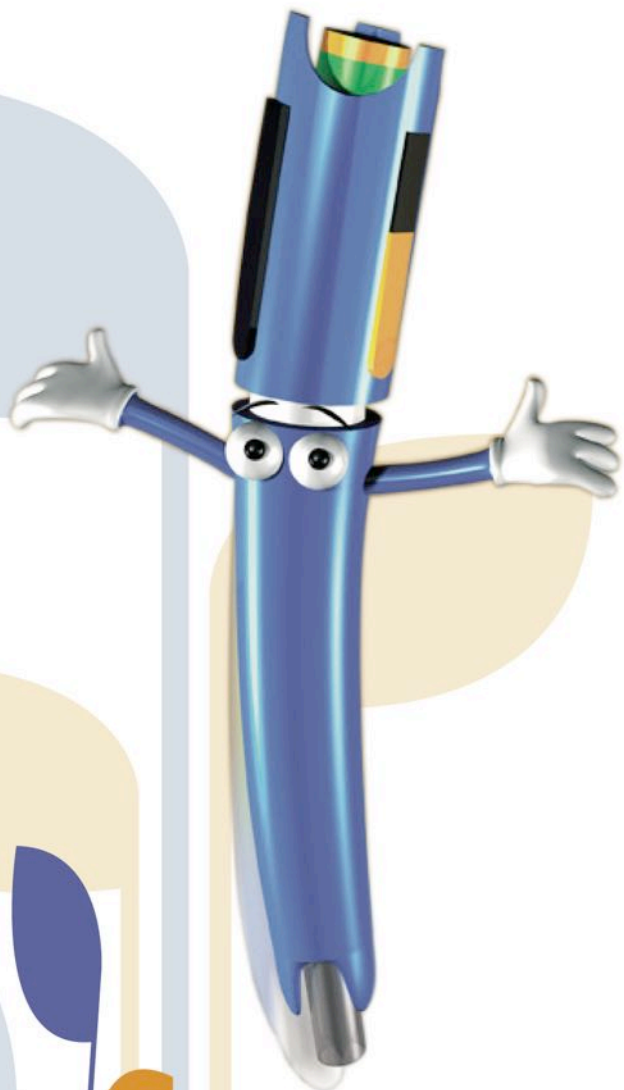
INFORMAZIONI GENERALI

Sede Congresso
Auditorium
Università degli Studi
"Magna Græcia"
Viale Europa - Località Germaneto
(88100) CATANZARO

Segreteria Organizzativa e Provider
DueCi Promotion srl
Via Farini, 28 - 40124 Bologna
Tel 051 4841310 - Fax 051 247165
avalli@duecipromotion.com
www.duecipromotion.com

ZOMAJET[®]-2 Vision

Senz'ago per una
migliore adesione
alla terapia



PROSE

PROblem Solving in Endocrinologia

www.progettoprose.it

in Endocrinologia

FERRING
FARMACEUTICI